



T.C

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
ÇOCUKLARDA NAKİL SONRASI DÖNEMDE YAŞAM
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. AYBÜKE KACIR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MURAT ELLİ

İSTANBUL-2019



T.C
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ABD
TIPTA UZMANLIK TEZİ

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN
ÇOCUKLARDA NAKİL SONRASI DÖNEMDE YAŞAM
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. AYBÜKE KACIR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MURAT ELLİ

İSTANBUL-2019

İÇİNDEKİLER TABLOSU

BEYAN	i
TEŞEKKÜR / İTHAF	ii
KISALTMALAR.....	iii
ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ	v
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1 Hematopoetik Kök Hücre	5
4.2 Hematopoetik Kök Hücre Nakli.....	5
4.3 Kök Hücre Kaynakları.....	5
4.4 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Çeşitleri.....	6
4.4.1 Allojenik kök hücre nakli:	6
4.4.2 Otolog kök hücre nakli:	6
4.4.3 Singeneik hematopoetik kök hücre nakli:	6
4.5 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Endikasyonları.....	7
4.6 Hazırlık Rejimleri.....	8
4.6.1 Miyeloablatif rejimler:.....	8
4.6.2 Miyeloablatif olmayan rejimler:.....	9
4.6.3 İndirgenmiş yoğunluklu (toksikitesi azaltılmış) rejimler:	9
4.7 Graft Versus Host Hastalığı Profilaksisi.....	9
4.8 Kimerizm	10
4.9 Engrafman	10
4.10 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları	10
4.10.1 Nötropenik ateş.....	12
4.10.2 Enfeksiyonlar	12
4.10.3 Kanama ve tromboza bağlı komplikasyonlar:.....	13
4.10.4 Diffüz alveoler hemoraji:.....	13
4.10.5 Graft yetmezliği:	14
4.10.6 Engrafman sendromu:.....	14
4.10.7 Kapiller Kaçış Sendromu:.....	14
4.10.8 Hepatik Sinüzoidal Tıkanıklık Sendromu (Veno okluzif hastalık):.....	14
4.10.9 Trombotik Mikroanjiyopati:	15

4.10.10	Akut Graft versus Host Hastalığı.....	16
4.10.11	Kronik Graft versus Host Hastalığı.....	19
4.10.12	Post-transplant Lenfoproliferatif Hastalık:	22
4.10.13	Sekonder Neoplazi:	23
4.10.14	Oküler Komplikasyonlar:.....	23
4.10.15	Hepatik Komplikasyonlar:	23
4.10.16	Gastrointestinal Komplikasyonlar:	24
4.10.17	Hemorajik Sistit:.....	24
4.10.18	Enfeksiyöz Olmayan Pulmoner Komplikasyonlar:.....	24
4.10.19	Nörolojik Komplikasyonlar:.....	25
4.10.20	Muskuloskeletal Komplikasyonlar:.....	25
4.10.21	Kardiyovasküler Komplikasyonlar	25
4.10.22	Endokrin Problemler.....	26
4.10.23	Renal Komplikasyonlar	26
4.10.24	Malnutrisyon	26
4.11	Kök Hücre Naklinde Görülen Fizyolojik Değişiklikler	27
4.12	Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Psikososyal Konular	27
4.13	Yaşam Kalitesi ve Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi Kavramlarının Tanımı.....	28
4.14	Çocuklarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi Ve Kullanılan Yaşam Kalitesi Ölçekleri	29
4.15	Kemik İliği Nakli Yapılmış Çocuklarda Yaşam Kalitesi Çalışmaları.....	31
5.	HASTALAR VE METOD.....	33
5.1	Çalışmada Kullanılan ‘Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği’.....	34
5.2	İstatistiksel analizde kullanılan yöntemler ve etik kurul onayı.....	35
6.	BULGULAR	36
6.1	Hasta ve kontrol gruplarının yaşam kalitesi puanlarının çocuk ve ebeveyn bildirimine göre karşılaştırılması	42
6.2	Hasta ve kontrol gruplarında çocukların bildirdiği yaşam kalitesi puanlarının yaş gruplarına göre karşılaştırılması.....	44
6.3	Hasta grubunda yaş ile yaşam kalitesi puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	46
6.4	Kontrol grubunda ‘yaşın’ yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi....	47
6.5	Hasta ve kontrol gruplarında yaşam kalitesi puanlarının cinsiyete göre karşılaştırılması.....	48
6.6	Hasta grupta çocuk ve ebeveyn bildiriyle elde edilen yaşam kalitesi puanlarının onkolojik ve onkolojik olmayan hastalıklara göre karşılaştırılması	53
6.7	Hematopoetik kök hücre nakli tipinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi.....	54
6.8	Nakil sayısına göre hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi	54

6.9	Kullanılan hazırılık rejiminin yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi	56
6.10	Çocuk yoğun bakım ünitesine yatışı olan hasta grubunun çocuk bildiriyle elde edilen yaşam kalitesi puanlarının yoğun bakım ihtiyacı olmayan hasta grubu ile karşılaştırılması.....	57
6.11	Graft versus host hastalığının yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi	58
6.12	Hastaların nakil sonrası izlem süresi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	59
6.13	Çocuk ve ebeveynin çocuk için bildirdiği yaşam kalitesi ölçümleri arasındaki korelasyon	60
6.14	Yaş, tanıdan nakile geçen süre ve kortikosteroid tedavi süresi ile yaşam kalitesi ölçümleri arasındaki korelasyon	60
7.	TARTIŞMA	61
8.	SONUÇ ve ÖNERİLER	77
9.	KAYNAKLAR.....	79
10.	EKLER	97
	EK-1: SAĞLIK BAKANLIĞI HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU PEDIATRİK ENDİKASYON LİSTESİ.....	97
	EK-2: 'ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ' ÇOCUK VE EBEVEYN DEĞERLENDİRME FORMLARI	101
	EK-3: HASTA BİLGİLENDİRME VE GÖNÜLLÜ ONAM FORMU	113
	EK-4: ÇOCUK RIZA FORMU	116
11.	ETİK KURUL ONAYI.....	117
12.	BAŞAKŞEHİR İLÇE MİLLİ EĞİTİM MÜDÜRLÜĞÜ ONAYI	120

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Aybüke Kacır

TEŞEKKÜR / İTHAF

Tüm çocuklara duyduğu şefkat ve sevgisini, hastalara yaklaşımını ve disiplinini hayatım boyunca örnek alacağım sevgili hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Murat ELLİ'ye tez çalışmam boyunca bilgi birikimini, desteğini ve güvenini esirgmeden beni her zaman yüreklendirdiği için ve değerli katkıları için çok teşekkür ederim.

Tez yazım sürecinde benden vaktini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, akademik bakış açısı ve bilgi birikimi ile her an yanımda olup, bana yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Gökhan BAYSOY'a teşekkürü bir borç bilirim.

Başarılarla dolu akademik hayatıyla bize örnek olan, çocuk hematoloji camiasının duayeni sevgili hocam Prof. Dr. Sema ANAK'a ve sevgili abim Yrd. Doç. Dr. Yöntem Yaman'a tezime olan katkılarından ötürü teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Ayhan TAŞTEKİN olmak üzere birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve bana kattıkları her şey için minnettar olduğum tüm değerli hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tüm eğitim hayatım boyunca beni destekleyen anne ve babama; bu zorlu süreçte manevi desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşim Muharrem Ziya Kacır'a teşekkür ederim.

Bana dünyanın en güzel ve en anlamlı hissi olan anneliği, koşulsuz sevgiyi tattıran oğullarım Ahmet Asım ve Mehmet Akif'e ithafen...

Dr. Aybüke KACIR

KISALTMALAR

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloid lösemi
AVN	: Avasküler nekroz
BCNU	: Nitrozüreler
BO	: Bronşiolit obliterans
CHQ	: Child health questionnaire
CIBMTR	: Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CMV	: Sitomegalovirüs
Cy	: Siklofosamid
Csa	: Siklosporin
ÇİYKÖ	: Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği
ÇYBÜ	: Çocuk yoğun bakım ünitesi
DM	: Diyabet mellitus
EBMT	: European Group of Blood and Marrow Transplantation
GIS	: Gastrointestinal sistem
GVHH	: Graft versus host hastalığı
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HL	: Hodgkin lenfoma
HLA	: Human leukocyte antigen (İnsan lökosit antijeni)
HRQL	: Health Related Quality of Life (Sağlık ilişkili yaşam kalitesi)
HSTS	: Hepatik sinüzoidal tıkanıklık sendromu
HSV	: Herpes simplex virüs
JMML	: Juvenil myelomonositer lösemi
KINDL	: German quality of life questionnaire
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
KML	: Kronik myeloid lösemi
KOP	: Kriptojenik organize pnömoni
KT	: Kemoterapi
MAGIC	: Mount Sinai Acute GVHD International Concertum

MDS	: Miyelodisplastik sendrom
MMF	: Mikofenolat mofetil
MNS	: Mutlak nötrofil sayısı
MHC	: Major histokompabilite
MSD	: Match sibling donor (Doku grubu uygun kardeş verici)
MRD	: Match related donor (Doku grubu uygun akraba vericiler)
MUD	: Match unrelated donor (Doku grubu uygun aile dışı vericiler)
NIH	: National Institute of Health
PCP	: Pnömosistis carini pnömonisi
PedsQL	: Pediatric quality of life inventory
PRES	: Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu
SCID	: Ağır kombine immun yetmezlik
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SPSS	: Statistical Package for the Social Science
Tac	: Takrolimus
TMA	: Trombotik mikroanjiopati
TVI	: Total vücut ışınlaması
VZV	: Varicella zoster virüs
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİL VE TABLOLAR LİSTESİ

Şekil 1: HKHN sonrası gelişen bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonların zaman çizelgesi (29)	13
Şekil 2: Kronik GVHH bulguları, hastaların günlük fiziksel aktivitelerine ve yaşam kalitesine etkileri (47)	22
Tablo 1: Erken ve geç dönem hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları	11
Tablo 2: Çocuklarda 'Hepatik Sinizoidal Tıkanıklık Sendromu' EBMT tanı kriterleri	15
Tablo 3: Akut Graft versus Host Hastalığı sınıflandırması	16
Tablo 4: Mount Sinai Acute GVHD International Concertum (MAGIC), Akut Graft versus Host Hastalığı evrelemesi	18
Tablo 5: Hasta tanılarının sıklık sırasına göre değerlendirilmesi	37
Tablo 6: Hastaların nakil özelliklerinin değerlendirilmesi	38
Tablo 7: Myeloablative ve non-myeloablative rejim verilen hastaların tanılara göre değerlendirilmesi	39
Tablo 8: Nakil sonrası görülen komplikasyonların sıklık sırasına göre dağılımı	40
Tablo 9: Akut ve kronik GVHH gelişen hastaların organ tutulumuna göre değerlendirilmesi	41
Tablo 10: Çocuk ve ebeveyn bildirimine göre hasta ve kontrol gruplarının yaşam kalite puanları karşılaştırması	43
Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarında çocukların bildirdiği yaşam kalite puanlarının yaşa göre karşılaştırılması	45
Tablo 12: Hasta grubunda çocuk bildirimine göre yaş gruplarının yaşam kalitelerinin karşılaştırılması	46
Tablo 13: Kontrol grubunda çocukların bildirimine göre yaş gruplarının yaşam kalitelerinin karşılaştırılması	47
Tablo 14: Hasta grupta çocuk ve ebeveynlerinin bildirdiği yaşam kalitesi puanlarının cinsiyete göre karşılaştırılması	49
Tablo 15: : Kontrol grubunda çocuk ve ebeveynlerinin bildirdiği yaşam kalite puanlarının cinsiyete göre karşılaştırılması	50
Tablo 16: Çocukların kendi bildirimleriyle elde edilen yaşam kalitesi puanlarının cinsiyet ve hastalık varlığına göre gruplanarak karşılaştırılması	51

Tablo 17: Ebeveyn bildirimleriyle elde edilen çocuk yaşam kalitesi puanlarının cinsiyet ve hastalık varlığına göre gruplanarak karşılaştırılması.....	52
Tablo 18: Çocuk bildiriyle elde edilen yaşam kalitesi puanlarının onkolojik ve onkolojik olmayan hastalıklara göre karşılaştırılması.....	53
Tablo 19: Ebeveyn bildiriyle elde edilen yaşam kalitesi puanlarının nakil endikasyonlarına göre karşılaştırılması.....	54
Tablo 20: Çocuk bildirimine göre nakil sayısı ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	55
Tablo 21: Ebeveyn bildirimine göre nakil sayısı ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	55
Tablo 22: Kullanılan hazırlık rejimine göre çocukların bildirdiği yaşam kalite puanları.....	56
Tablo 23: Kullanılan hazırlık rejimine göre ebeveynlerin bildirdiği yaşam kalite puanları ..	57
Tablo 24: Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatmış olan hastaların (grup 1) yaşam kalitesinin yoğun bakım ihtiyacı olmayan hasta grubu (grup 2) ile karşılaştırılması.....	58
Tablo 25: Graft versus host hastalığının çocukların bildirimine göre yaşam kalitesi üzerine etkisi.....	59

1. ÖZET

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA NAKİL SONRASI DÖNEMDE YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), çocukluk çağında malin ve malin olmayan pek çok hastalık için iyileştirici tedavi seçeneğidir. Tedavi tekniklerinde devam eden gelişmeler ve nakil endikasyonlarının genişlemesi ile HKHN sonrası sağ kurtulan çocuk popülasyonunda artış görülmektedir. Tedavi ilişkili komplikasyonlar, kısa ve uzun vadede yaşam kalitesini etkileyen morbiditeye yol açmaktadır. Bu nedenle nakil sonrası dönemde, çocukların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu çalışmada HKHN uygulanan çocuk hastalarda nakil sonrası dönemde sağlık ilişkili yaşam kalitesinin ve bunu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla çocuk ve ebeveynlerine ‘Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği’ uygulanmıştır. İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji bölümünde, Temmuz 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında allojenik/otolog hematopoetik kök hücre nakli uygulanan, nakil üzerinden en az 3 ay geçmiş, hastalısız takip edilen 8-18 yaş aralığındaki 32 hasta ve aynı yaş grubundaki 87 sağlıklı çocuk çalışmaya alınmıştır. Hastaların %65.6’sına onkolojik, %34.4’üne onkolojik olmayan hastalıklar nedeniyle HKHN uygulanmıştır. Tüm grupta çocuk ve ebeveyn bildirimleriyle elde edilen yaşam kalitesi puanları karşılaştırıldığında, HKHN uygulanan çocukların genel, fiziksel ve psikososyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesini sağlıklı yaşlılarına göre kötü algıladıkları görülmüştür. Hasta grupta yapılan değerlendirmede, erkeklerin sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesini kızlara göre daha iyi algıladığı görülmüştür. Onkolojik hastalıklar sebebiyle HKHN uygulanan çocukların, sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesini onkolojik olmayan hastalıklar sebebiyle nakil olan gruba göre daha iyi algıladığı görülmüştür. Bu bulgular HKHN sürecinde hastaların tanı, tedavi ve komplikasyonlar nedeniyle fiziksel ve psikososyal fonksiyonlarının sağlıklı popülasyondan önemli ölçüde düşük olduğunu göstermektedir. HKHN uygulanan çocukların yaşam kalitesi, nakil öncesinde ve takipleri süresince belirli aralıklarla değerlendirilmelidir. Risk grubunda tanımlanmış hastaların, nakil sonrasında fiziksel ve psikososyal açıdan daha iyi yaşam kalitesi elde edebilmeleri için gerekli yardımı erken dönemde almaları sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, hematopoetik kök hücre nakli, kanser, yaşam kalitesi

2. ABSTRACT

ASSESSMENT OF “QUALITY OF LIFE” AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PEDIATRIC PATIENTS

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a curative therapeutic option for many malignant and non-malignant diseases in childhood. Continued advances in HSCT techniques and expansion of indications for HSCT have resulted in increasing the number of childhood survivors after HSCT. These survivors are at risk of treatment related complications which leads to short and long term morbidity that affects quality of life. Therefore, evaluation of the health related quality of life (HRQoL) in children following HSCT has become an important research topic. The aim of the present study was to evaluate the HRQoL of pediatric patients undergoing HSCT in post-transplant period and the factors affecting it. We applied ‘Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0’ to children and their caregivers. The 32 patients aged between 8-18 years, has received allogenic/autolog HSCT between July 2014 and December 2018 and has been followed up disease-free in İstanbul Medipol University, Medical School, Department of Pediatric Hematology-Oncology. Patients were included in our study at least 3 months after HSCT. The 87 healthy children at the same age group were also included in our study. In the study group, 65.6% of patients underwent HSCT for oncologic and 34.4% of patients for non-oncologic diseases. When the quality of life scores obtained from children’s and parents’ reports were compared in the whole group, it was seen that the children who underwent HSCT, perceived the quality of life related to physical and psychosocial functionality worse than healthy peers. In the patient group, boys reported better quality of life related to social functioning than girls. The children who underwent HSCT for oncological reasons perceived quality of life related to social functioning better than non-oncological transplanted group. These findings indicate that the physical and psychosocial functioning of the patients are significantly lower than the healthy population due to diagnosis, treatment and complications after HSCT process. The HRQoL of HSCT survivors should be assessed at regular intervals. Patients who are defined in high risk group should be provided assistance to achieve better quality of life after transplantation.

Key words: Cancer, children, hematopoietic stem cell transplantation, quality of life

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaşam kalitesi, fiziksel sağlık, psikolojik durum, işlevsel bağımsızlık düzeyleri, sosyal ilişkiler, çevresel özellikler, ruhsal kaygılar ve kişisel inançlar dahil olmak üzere çeşitli alanları kapsayan öznel, çok boyutlu bir kavramdır. Yaşam kalitesinin ölçülmesi, hastalık ve tedavinin etkisini anlamada, fonksiyonel bozukluğu tanımlamak için bir tarama aracı olarak ve sonrasında müdahale stratejilerinin değerlendirilmede önemlidir (1). Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi hastanın fiziksel, duygusal, zihinsel ve sosyal davranışlar bakımından iyilik halini kapsayan çok boyutlu bir kavram olup, bir hastalığın ve tedavisinin yarattığı etkilerin hasta tarafından algılanışı olarak tanımlanmaktadır (2).

Modern tıpta pek çok hastalık için tarama, tanı ve tedavi yöntemlerinde önemli ilerleme kaydedilirken tedavi amaçları tartışma konusudur. “Tedavide yaşam süresi üzerine mi yoksa yaşam kalitesi üzerine mi odaklanmalı?” sorusu halen cevaplanamamış durumdadır. Günümüzde “sağlıkla ilgili yaşam kalitesi” tıbbi tedavi ve klinik bakımda önemli bir endeks haline gelmiştir (3). Kronik hastalıklar çocukların yaklaşık %18 ini etkilemektedir. Her ne kadar tüm hastalıklarda tedavi mümkün olmasa da, günümüzde sağ kalım oranları önemli ölçüde iyileşmiştir. Kronik çocukluk çağı hastalıklarında tıbbi bakım ile yaşam kalitelerinin artırılması hedeflenmektedir. Bununla birlikte yapılan araştırmalar, yaşam kalitesini arttırmaya yönelik önlemlerin rutin olarak uygulanmadığını göstermektedir (4).

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)’ nin yaklaşık %17’si 20 yaş altındaki çocuklara uygulanmaktadır (5). Çocuk yaş grubunda HKHN, hematolojik malin hastalıklar ve aynı zamanda beta talasemi, orak hücre hastalığı, doğuştan metabolik hastalıklar, bazı primer immün yetmezlikler gibi malin olmayan durumlar için iyileştirici bir tedavi seçeneğidir (6,7). HKHN ile alternatif tedavilere göre daha fazla oranda kür ve remisyon sağlanmakla birlikte, aynı zamanda daha fazla morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (8). Hastalısız sağ kalım süresinde uzama sağlanmış ancak bu durum geç dönem yan etkilerin görülme sıklığını arttırmıştır. HKHN sonrasında 2 yıldan uzun süre nüks görülmeyen hastaların ön görülen 5 yıllık sağ kalım oranı %80 olarak bilinmektedir (9).

Hastaların nakil öncesi tedavi maruziyetleri, hazırlık rejimleri, nakil sonrası akut ve kronik dönemde görülen komplikasyonların ortak katkısıyla, organ toksisitesi ve yaşam kalitelerini etkileyen ciddi kronik olaylar gözlenmektedir. Altta yatan hastalık dışında nakil sürecinde gelişen “graft versus host hastalığı” prognozu etkileyen en önemli etkenlerden birisidir (7,10).

Geçmişten günümüze hematopoetik kök hücre nakli uygulananlarda yapılan yaşam kalitesi çalışmaları genel olarak şunları araştırmıştır: (i) HKHN sonrası sağ kalanların uzun vadeli yaşam kalitesini, adaptasyon ve iyileşme aşamalarını saptamak; (ii) İyi veya kötü yaşam kalitesini etkileyen faktörleri saptamak; (iii) Farklı prosedürlerle tedavi edilen popülasyonları karşılaştırmak (11).

Bu çalışmada HKHN uygulanan pediatrik hastalarda nakil sonrası dönemde sağlık ilişkili yaşam kalitesinin ve bunu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Hematopoetik Kök Hücre

Kök hücreler farklı hücre tiplerine dönüşebilme, kendisini yenileyebilme gücüne sahiptir. İhtiyaç olduğu zaman kendilerinden sonraki hücelere farklılaşarak görev yapacak hücrelerin gelişimini, olgunlaşmasını ve çoğalmasını sağlarlar. Hematopoetik kök hücreler yüzeylerinde CD34 gibi belli proteinler eksprese ederler. Hematopoetik kök hücreler, vericinin kemik iliğinden veya periferik kanından toplanabilir. Klinik pratikte göbek kordon kanı allojenik nakilde kullanılan kök hücrelerin bir başka kaynağıdır (12).

4.2 Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN), çeşitli yollarla elde edilmiş hematopoetik kök hücrelerin belirli bir hazırlama rejimi ile miyeloablatif hale getirilmiş alıcıya verilmesi ve alıcıda vericinin hematopoetik ve immün sisteminin yeniden oluşturulmasıdır. İlk allojenik kök hücre nakli 1957'de Thomas ve ark.' ları tarafından yapılmıştır (13). Bach'ın majör histokompatibilite (MHC)'yi, Dausset'in insan lökosit antijen (HLA) sistemini tanımlanması ve doku gruplarını tarif etmesi, nakil başarısı sağlanmasında en önemli adımlar olmuştur. Tarihte ilk başarılı çocuk kök hücre nakli uygulaması 1968 yılında Wiskott Aldrich ve ağır kombine immün yetersizlik (SCID) tanılı olgularla başlamıştır. Çocuklarda ilk akraba dışı vericiden nakil 1973 yılında SCID tanılı bir olguda yapılmıştır. Yakın dönemde periferik kök hücre, kordon kanı gibi diğer kök hücre kaynaklarının kullanıma girmesiyle "kemik iliği nakli" yerine "hematopoetik kök hücre nakli" terimi tercih edilir olmuştur (6).

4.3 Kök Hücre Kaynakları

Multipotent hematopoetik kök hücreler, akraba veya akraba olmayan HLA uyumlu vericinin kemik iliği veya periferik kanından elde edilebilir (14).

4.4 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Çeşitleri

4.4.1 Allojenik kök hücre nakli:

HLA uyumlu kardeş verici (matched sibling donor) veya HLA uyumlu akraba dışı vericiden (matched unrelated donor) çeşitli yöntemlerle toplanan hematopoetik kök hücrelerin belirli bir hazırlama rejimi ile miyeloablative hale getirilmiş alıcıya intravenöz yoldan verilmesi işlemidir. HKHN’nde verici seçimi, tedavi başarısını belirleyen en önemli etkenlerden birisidir. Verici ile alıcının HLA antijenlerinin uyumu ne kadar yüksekse nakil başarı olasılığı da o kadar yüksek ve GVHH gelişme riski düşüktür. Allojenik hematopoetik kök hücre naklinde HLA uyumuna göre verici tipleri:

- HLA tam uyumlu
- HLA uyumsuz
- Haploidentik

4.4.2 Otolog kök hücre nakli:

Hematolojik hastalık veya solid tümörü olan hastalarda tedavi sürecinde verilen kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası hastanın kendisinden toplanan kemik iliği kök hücrelerinin veya G-CSF uygulaması ile perifere çıkmış kök hücrelerin lökoferez yöntemi ile dondurularak saklanması sonrasında, santral venöz yoldan kateter ile verilmesi işlemine otolog hematopoetik kök hücre nakli adı verilir. Otolog nakilde GVHH oluşmaması avantaj olarak sayılırken, hastadan toplanan kemik iliğinde malin hücre bulunması hastada nüks oranını arttırmaktadır.

4.4.3 Singeneik hematopoetik kök hücre nakli:

Hematopoetik kök hücre naklinin ikiz kardeşten yapılması halinde bu nakile singeneik HKHN adı verilmektedir. Nakil başarısı allojenik nakile göre özellikle malin olmayan hastalıklarda yüksektir, dezavantajı ise az sayıda hastada uygulanabilir olması ve malin hastalıklarda Graft versus Lösemi (GvL) etkisinin az olmasıdır.

4.5 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Endikasyonları

Çocukluk çağında HKHN endikasyonları malin ve malin olmayan çok geniş bir hasta grubunu içermektedir. Nakil endikasyonları “European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation Registry (EBMT)” grubunun ortak kararlarına göre belirleniyor olsa da farklı ülkelerde değişik uygulamalar söz konusu olabilmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 13.07.2017 tarihinde yürürlüğe giren nakil endikasyon listesi ‘**Ek-1**’de verilmiştir. Allojenik HKHN’ nin %20’sinden fazlası 20 yaş altındaki hastalara uygulanmaktadır (15). EBMT’ nin verilerine göre 18 yaş altı hastaların nakil endikasyonlarının %46’sını malin olmayan kalıtsal hastalıklar (immün yetmezlikler, hemoglobinopatiler, metabolizma hastalıkları) oluşturmaktadır (16).

4.5.1 Akut lenfoblastik lösemi (ALL)

4.5.2 Akut miyeloblastik lösemi (AML)

4.5.3 Kronik miyeloid lösemi (KML)

4.5.4 Miyelodisplastik sendrom (MDS)

4.5.5 Juvenil miyelomonositer lösemi (JMML)

4.5.6 Hodgkin dışı lenfoma (NHL)

4.5.7 Hodgkin lenfoma (HL)

4.5.8 Nöroblastom

4.5.9 Ewing sarkomu

4.5.10 Beyin Tümörleri

4.5.11 Hemofagositik Lenfositosis (HLH)

4.5.12 Talasemi Majör

4.5.13 Orak Hücre Anemisi

4.5.14 Kalıtsal Kemik İliği Yetmezlikleri: Fanconi Aplastik Anemi, Diskeratozis Konjenita, Scwachman-Diamond Sendromu, Konjenital Amegakaryositik Trombositopeni, Diamond Blackfan Anemisi

4.5.15 Akkiz Ağır Aplastik Anemi

4.5.16 Primer İmmün Yetmezlikler: Şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID), Adenozin deaminaz eksikliği, Omenn Sendromu, Chediak Higashi, Wiscott Aldrich, Di-George.

4.5.17 Otoimmün Hastalıklar: Crohn Hastalığı, Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit, Evans Sendromu, İmmün Trombositopenik Purpura, Otoimmün Hemolitik Anemi

4.5.18 Kalıtsal Metabolik Hastalıklar: Mukopolisakkaridozlar, Lökodistrofiler

4.6 Hazırlık Rejimleri

Hematopoetik kök hücre naklinde amaç var olan hastalıktan en az zararla kurtulmaktır. Bu yolda uygulanacak hazırlık tedavisi erken dönemde mortalitenin en önemli nedeni olabileceği gibi, uzun vadede hastalığı yenmenin tek kaynağı olabilir. Hazırlık rejimi üç ana amaçla uygulanmaktadır: i)Kemik iliğinde yer açılması; ii)İmmün sistemin baskılanması; iii)Tümör yükünün yok edilmesi (17). Nakil öncesi uygulanan hazırlama rejimi, alıcı immün sistemini baskılayıp graft reddi riskini bertaraf etmekte ve böylece verici kaynaklı kök hücrelerin hastanın kemik iliğine yerleşmesine ve normal fonksiyonlarına başlamasına izin vermektedir.

4.6.1 Miyeloablatif rejimler:

Malin hastalıklarda hazırlayıcı rejimin hedefi nakil öncesi vücutta kalmış olabilecek anormal tümör hücrelerin yok edilmesidir, buna miyeloablatif etki denmektedir (18). Bu rejimde otolog veya allojenik nakil yapılmadan normal kemik iliği fonksiyonları başlatılamaz, hastada maksimum derecede miyeloid ve immün baskılanma oluşturulur. Oluşan pansitopeni ciddi ve derindir. Miyeloablatif hazırlama rejimine klasik örnek siklofosfamid (Cy) ve tüm vücut ışınlamasıdır (TVI). Miyeloablatif ajanlar: busulfan, melfalan, nitrozüreler (BCNU) ve tiyotepadır. Tüm vücut ışınlamasının birincil rolü malin hücreleri yok etmesidir; ayrıca allojenik HKHN uygulanan hastalarda verici hücrelerinin reddedilmesini önlemek için güçlü bir immün baskılanma sağlar. Tüm vücut ışınlamasının önde gelen özelliklerinden biri klasik kemoterapi ilaçlarının en az nüfuz ettikleri santral sinir

sistemi (SSS) ve gonadlar gibi bölgelere etki etmesidir. Radyasyon temelli rejimler, büyüme geriliği gibi özellikle çocuk yaş grubu için önemli geç komplikasyonlara neden olur. Miyeloablatif hazırlık rejimleri oluşturdukları toksisite ile daha uzun süreli hastane yatışı, sinüzoidal tıkanıklık sendromu ve idiyomatik pnömoniye içeren daha ciddi morbidite ve mortaliteye yol açar (19).

4.6.2 Miyeloablatif olmayan rejimler:

Miyeloablatif olmayan hazırlık rejiminin özellikleri düşük erken toksisite oranları ve minimal sitopeni oluşturmastır. Bu rejim konak malin hücrelerini tamamen temizlemez, hastalığı ortadan kaldırmak için allojenik graft versus tümör etkisini kullanır. Rejim hafif ve geçici miyeloid baskılanma yapar, nakil öncesi ve sonrası uygulanan kombine immün baskılanma allojenik engraftmana yol açar.

4.6.3 İndirgenmiş yoğunluklu (toksikitesi azaltılmış) rejimler:

İndirgenmiş yoğunluklu rejimlerde alkilleyici ilaç ve TVI dozları miyeloablatif tedaviye göre %30 azaltılmıştır. Genellikle çocuklar erişkinlere göre hazırlık rejiminin yan etkilerini daha iyi tolere ederler. Bu özellik daha yüksek dozlarda tedavi uygulanmasına olanak verir. İndirgenmiş yoğunluklu protokollerde en sık kullanılan temel ajan fludarabindir (18).

4.7 Graft Versus Host Hastalığı Profilaksisi

Vericiye ait T hücrelerinin alıcıya ait dokularda yarattığı hasar sonucu oluşan GVHH, akut dönemde hastaların %30-40'da, kronik dönemde %30-50'sinde görülmektedir. GVHH profilaksisi immün baskılayıcı ilaçlar ile yapılmaktadır (20). Siklosporin (CSA) ve takrolimus (Tac) kalsinörin inhibisyonu yapar, T hücre aktivasyonunu inhibe eder (21). Metotreksat (Mtx), hücrelerin gelişimini ve bölünmesini engeller. Mikofenolat mofetil (MMF) ise, metaboliti aracılığıyla guanositid nükleotidlerinin *de novo* sentezini bloke ederek lenfosit proliferasyonunu inhibe eder.

Kronik GVHH tedavisi, esas olarak kortikosteroidler ve diğer immün baskılayıcı ajanlardan oluşmaktadır. Bununla birlikte, geleneksel immün baskılayıcı ajanlar, kronik GVHH'nda sınırlı bir klinik etkinliğe sahiptir. Ayrıca uzun süreli kullanılan immün baskılayıcı ilaçlar, HKHN sonrası dönemde klinik iyileşmeyi sınırlayan ek toksisitelere neden olmaktadır. Akut GVHH'nın erken tanınması, organ hasarını engelleyerek uzun dönem komplikasyonların azalmasını sağlayacağı için önemlidir. Son yıllarda GVHH fizyolojik ara basamaklarına yönelik yeni ajanlar klinikte kullanıma girmeye başlamıştır (22,23).

4.8 Kimerizm

Alıcının tüm hematopoetik ve lenfoid hücrelerinin allojenik vericiden köken alması durumu tam kimerizm olarak tanımlanır. Kimerizm tayanları ile graft reddi, malin hastalıklarda nüks ve GVHH gelişim riski yüksek hastalar belirlenebilir; dolayısıyla yapılması gerekli erken uygulamaların başlatılması için yönlendirici olabilir (24).

4.9 Engrafman

Nakil ile alıcıya verilen kök hücrelerin, alıcı kemik iliğine yerleşerek yeni kan hücreleri yapmaya başlayabilmesine engrafman (yamanma) denir. Nötrofil engrafmanı, ardışık 3 gün mutlak nötrofil sayısının $> 500 / \text{mm}^3$ olması veya $>1000 / \text{mm}^3$ olduğu ilk gün kabul edilir. Trombosit engrafmanı ise, takip eden yedi gün boyunca transfüzyon desteği olmadan ardışık 3 gün trombosit sayısının $> 20.000 / \text{mm}^3$ veya $> 50.000 / \text{mm}^3$ olduğu ilk gün gerçekleşmektedir. Çoğu zaman engrafman sırasında hastalarda verici T hücrelerinin neden olduğu sitokin fırtınasına bağlı olarak ateş titreme mukozit, eklem ve kas ağrıları ile grip benzeri bir tablo gelişir (25).

4.10 Hematopoetik Kök Hücre Nakli Komplikasyonları

Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında komplikasyonların gelişiminde; hasta yaşı, genel sağlık durumu, hastalığın kendisi, hazırlık rejiminde kullanılan yüksek doz radyoterapi

ve/veya kemoterapi, nakil tipi, alıcı ile verici arasındaki doku grubu uyumu, immün baskılayıcı tedaviler gibi birçok etken rol oynamaktadır (26). Hematopoetik kök hücre naklinin erken ve geç dönem komplikasyonları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Erken ve geç dönem hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları

Erken dönem (0-30 gün)	Nötropenik ateş
	Enfeksiyonlar
	Mukozit
	Gastrointestinal komplikasyonlar (bulantı, kusma, diyare)
	Kanama ve tromboza bağlı komplikasyonlar
	Akut GVHH
	Akut alveoler hemoraji, interstisyel pnömoni
	Akut böbrek hasarı
Ara dönem (1-3 ay)	Hemorajik sistit
	Rejeksiyon (Engrafman yetersizliği)
	Kapiller kaçış sendromu
	Trombotik mikroanjiyopati
	Hepatik sinüzoidal tıkanıklık sendromu (Veno-okluzif hastalık)
	Kardiyak komplikasyonlar (miyokardit, perikardit...)
Geç dönem (>3 ay)	Nörolojik komplikasyonlar (PRESS)
	Geç Enfeksiyonlar
	Endokrin komplikasyonlar (Hipotiroidi, hipogonadizm, büyüme geriliği, metabolik sendrom)
	Oküler komplikasyonlar (katarakt, kuru göz...)
	Kronik GVHH
	Kronik böbrek yetmezliği
	Enfeksiyöz olmayan pulmoner komplikasyonlar (bronşiolitis obliterans...)
	Kas iskelet sistemi komplikasyonları (avasküler nekroz...)
	Sekonder maliniteler
	Post transplant lenfoproliferatif hastalık
	Gastrointestinal komplikasyonlar
	Karaciğer komplikasyonları (demir birikimi...)

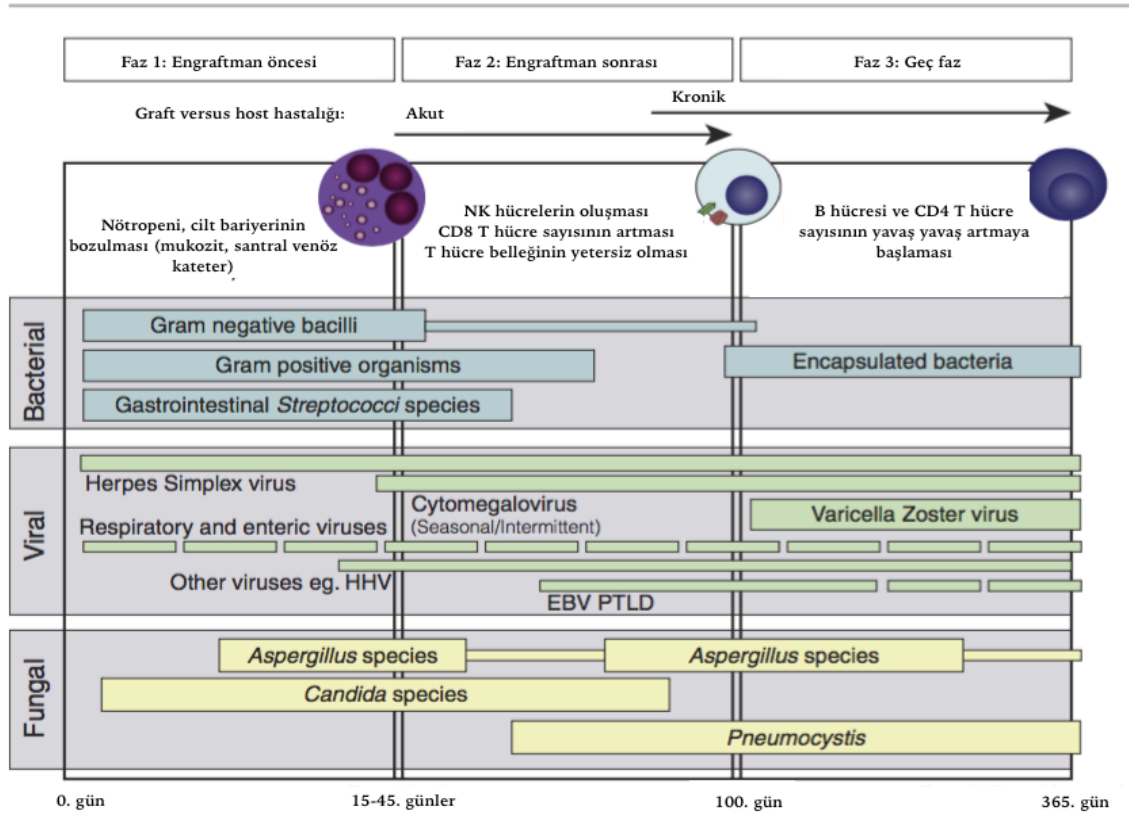
4.10.1 Nötropenik ateş

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası nötropenik dönemde ateş görülmesi yüksek olasılıkla muhtemeldir. Nötropenik alıcılarda, sıklıkla *Gr negatif* ve ayrıca *Gr pozitif* bakterilere bağlı enfeksiyonlara etkili antibiyotik tedavisi derhal başlanmadığı halde mortalite oranları oldukça yüksek görülmektedir (27).

4.10.2 Enfeksiyonlar

Enfeksiyona bağlı gelişen komplikasyonlar nakil ilişkili hastalık ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. GVHH varlığı, gecikmiş immün yeniden yapılanma ve allojenik nakil uygulanmış olması enfeksiyon gelişimi açısından en önemli risk etmenleridir. Olgulara hazırlık rejimi ile birlikte nakil öncesinde antibakteriyel, antifungal ve antiviral koruyucu tedavi başlanmaktadır (28). HKHN'nin 0-30 gün (Faz 1), 31-100 gün (Faz 2) ve 101. günden sonrası (Faz 3) dönemde bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonların zaman çizelgesi 'Şekil 1'de gösterilmektedir.

- Faz 1 (engrafman öncesi dönem)'de bakteriyel enfeksiyonlar yaygındır. Bu dönemde enfeksiyon sıklığını arttıran risk faktörleri uzun süreli nötropeni, santral venöz kateter varlığı ve bozulmuş mukozal bariyerden bakteri translokasyonudur. Oral, gastrointestinal ve cilt florası primer enfeksiyon kaynaklarıdır.
- Faz 2 (erken engrafman öncesi dönem)'de akut GVHH ve buna bağlı immün baskılayıcı ajanların kullanımı ile bozulmuş hücre aracılı immünite söz konusudur. Bu dönemde bakteriyel enfeksiyonlar daha nadir görülmekle birlikte CMV, HSV ve fungal enfeksiyonların ortaya çıkışında bir artış vardır.
- Faz 3 (geç engrafman sonrası dönem)'de enfeksiyon riski adaptif bağışıklık sisteminin iyileşme derecesini ve GVHH'nin şiddetini yansıtır. Pnömosistis carini, aspergillus türleri, VZV ve kapsüllü bakteriler en sık görülen patojenlerdir (28).



Şekil 1: HKHN sonrası gelişen bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonların zaman çizelgesi (29)

4.10.3 Kanama ve tromboza bağlı komplikasyonlar:

Başlıca tromboz komplikasyonları, kateter ilişkili tromboz, sinüzoidal tıkanıklık sendromu ve nakil ilişkili trombotik mikroanjyopati gibi venöz tromboembolizme bağlıdır. Kanama sıklıkla trombositopenik ve GVHH olan hastalarda görülür. HKHN, altta yatan malin hastalık, trombositopeni, yüksek doz miyeloablative tedavi, GVHH gelişimi, enfeksiyonlar, uzun süreli hareketsizlik dahil olmak üzere hem tromboz hem de kanama için çoklu risk faktörleri ile ilişkilidir (30).

4.10.4 Diffüz alveoler hemoraji:

HKHN sonrası ilk 1 ayda ateş, öksürük, ilerleyici dispne, hipoksemi ile birlikte radyolojik olarak akciğerde yaygın infiltrasyonla seyreden diffüz alveoler hemoraji insidansı %10 ile %21 arasındadır. Akut solunum yetmezliği olması, enfektif ajan tespit edilememesi, kardiyojenik ödemin dışlanmış olması tanıda önemlidir.

4.10.5 Graft yetmezliği:

Graft yetmezliği, HKHN'nin hayatı tehdit edici bir komplikasyonudur, günümüzde %5'in altında bir oranda görülmektedir. Yetersiz sayıda kök hücre infüzyonu, T hücreden arındırılma işlemi, yetersiz hazırlama rejimi, geçirilen ağır enfeksiyonlar, GVHH, ilaç toksisitesi gibi nedenler engrafman yetersizliğine zemin hazırlamaktadır. Bir hastada hematopoetik hücre engrafmanı yoksa (MNS < 500/mm³) graft yetmezliği kabul edilir (31).

4.10.6 Engrafman sendromu:

Engrafman sendromu, nakil sonrası nötrofil iyileşme döneminde ortaya çıkan yüksek ateş, eritrodermi, akciğer ödemi gelişmesi ile karakterize, ilerleyici olursa akciğerde kanama ve akut solunum yetmezliği gelişmesi ile ölümcül seyredebilen bir komplikasyondur. T lenfosit, monosit, makrofaj gibi hücreler, kompleman sistem aktivasyonu ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı ile endotel hasarı oluşur. Kısa süreli iv kortikosteroid kullanımı, yakın sıvı dengesi takibi, diüretik kullanımı ile tedavi edilir (32).

4.10.7 Kapiller Kaçış Sendromu:

Kapiller kaçış sendromu, yüksek doz kemoterapi sonrası damar yatağında endotel hasarı nedeniyle intravasküler sıvının dışarı kaçması durumudur. Klinikte üçüncü boşluklara sıvı kaybı (asit, perikardiyal ve/veya plevral efüzyon) olarak kendini gösterir. Vücut ağırlığında artış, hipoalbuminemi, hipotansiyon, taşikardi ile prerenal böbrek yetmezliğine ilerleyerek çoklu organ yetmezliği ve ölümlle sonuçlanabilir. Destekleyici tedavi ile yönetilir (32).

4.10.8 Hepatik Sinüzoidal Tıkanıklık Sendromu (Veno okluzif hastalık):

Hepatik sinüzoidal tıkanıklık sendromu (HSTS) allojenik HKHN'nin erken döneminde nadir gözlenmekle birlikte, %80'e varan oranda ölümcül seyredebilen sistemik endotelial bir hastalıktır. Toksik metabolitlerin, hepatic venöz endoteliumu hasara uğratması sonucu geliştiği düşünölmektedir. Ağrılı hepatomegali, sarılık, asit, dirençli trombositopeni ve açıklanamayan vücut ağırlık artışı ile ortaya çıkar. Geç başlangıçlı HSTS,

erişkinlerde nadir görülmekle birlikte çocuklarda sıklığı %20'dir. Bu nedenle çocuklarda HSTS tanısı koyarken başlangıç zamanı ile ilgili sınırlama yapılmaması önerilmektedir.

Çocuklarda HSTS tanısı için EBMT tanı kriterleri 2018 yılında Çorbacıoğlu ve ark. tarafından revize edilmiştir (Tablo 2) (33). Aile dışı verici ve HLA uyumlu olmayan vericiden uygulanan ve T hücre depleksyonu yapılmamış rejimlerde risk artmıştır. Nakil öncesinde artmış bilirubin ve transaminaz düzeyleri ile birlikte ortaya çıkan karaciğer yetmezliği önemli bir risk faktörüdür (34). Profilaksizde ursodeoksikolik asit, heparin veya defibrotid kullanılabilir. Destekleyici tedavide hastanın aldığı-çıkardığı günlük olarak takip edilmeli, övolemik durum sağlanmaya çalışılmalıdır; ayrıca ağrı palyasyonu sağlanmalı, asit parasentez ile boşaltılmalıdır.

Tablo 2: Çocuklarda 'Hepatik Sinüzoidal Tıkanıklık Sendromu' EBMT tanı kriterleri

<ul style="list-style-type: none">• Hepatik sinüzoidal tıkanıklık sendromu başlangıcı ile ilgili zaman limiti yoktur.
<ul style="list-style-type: none">• Ve aşağıdakilerden <u>en az 2 kriterin</u> sağlanmış olması gerekmektedir:
1. Trombositopeni (açıklanamayan tüketime bağlı ve transfüzyona dirençli)
2. Kilo artışı (Ardışık 3 gün boyunca diüretik kullanımına rağmen başka şekilde açıklanamayan kilo artışı olması veya kilo artışının başlangıç değerinin %5 üzerinde olması)
3. Hepatomegali (Başlangıç değerlerinin üzerinde olduğu 'USG, BT veya MRG' ile doğrulanmalıdır)
4. Asit (Başlangıç değerinin üzerinde olduğu 'USG, BT veya MRG' ile doğrulanmalıdır)
5. Bilirubin artışı (Ardışık 3 gün boyunca bilirubin değerinde başlangıç seviyesine göre artış olması veya 72 saat içinde bilirubinin ≥ 2 mg/dL yükselmesi)

4.10.9 Trombotik Mikroanjiyopati:

Trombotik mikroanjiyopati (TMA) kök hücre nakli sonrasında görülen komplikasyonlar içinde tanı ve takibi en zor durumlardan biridir, mortalitesi de oldukça yüksektir. Kök hücre nakli ilişkili TMA, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, böbrek

yetersizliği ve nörolojik bulgularla karakterizedir. Tanı kriterleri her sahada 2'den fazla şistosit varlığı, artmış LDH düzeyi, normalin 2 katından fazla artmış kreatinin düzeyi ile negatif direkt coombs testi olarak belirlenmiştir (35). TMA sistemik bir hastalık olup bütün organları tutabilmektedir. Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, proteinüri, ödem oldukça sık görülen bulgularındandır. Görülme sıklığını arttıran en önemli risk faktörleri; HLA uyumsuzluğu, immün baskılayıcı tedaviler, GVHH varlığı ve enfeksiyonlardır. Plazmaferez önemli bir tedavi seçeneğidir (36).

4.10.10 Akut Graft versus Host Hastalığı

Akut graft versus host hastalığı geleneksel olarak allojenik HKHN'nin ilk 100 gün içinde gerçekleşen kutanöz, hepatik, ve gastro-intestinal enflamasyon sendromu olarak tanımlanır. Günümüzde akut GVHH 100. günden sonra da gelişebilmekte ve nakille ilişkili zamanlamaları yerine klinik özellikleri ile tanımlanmaktadır (37). Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), National Institute of Health (NIH) ve EBMT ortak çalışma kolu Akut GVHH'nin başlangıç zamanı ve klinik durumuna göre sınıflandırmasında standardizasyon amacıyla önerilerde bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3: Akut Graft versus Host Hastalığı sınıflandırması

Klasik	İlk 100 gün içinde ortaya çıkan Akut GVHH
Geç	Nakil yada verici hücrelerinin infüzyonunun 100. Gününden sonra ortaya çıkan Akut GVHH
Rekürren	Akut GVHH'nin ilk atağının kontrolü ve iyileşmesi sonrasında tekrarlaması
Persistan	Klasik Akut GVHH bulgularının 100. Günden sonra devam etmesi

Graft versus host hastalığının patofizyolojisi hem doğal hem adaptif immün sistemi içeren 3 aşamalı bir süreç olarak düşünülmektedir. Birinci aşama hazırlık rejimi ile alıcının dokularında hasar oluşmasından, ikinci aşama verici T hücrelerinin aktivasyonu ve klonal genişlemesinden, üçüncü aşama hücrel ve enflamatuar faktörlerin kaskadı başlatmasından oluşmaktadır (38).

Graft versus host hastalığı, kısa ve uzun vadede mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Çeşitli profilaktik tedavi yaklaşımlarına rağmen hastaların %15-30'unda mortaliteye sebep olduğu, HKHN uygulananların yaklaşık yarısında morbiditeye sebep olduğu kabul edilmektedir (39). Akut GVHH (herhangi bir evrede), profilaksiye rağmen allojenik nakil olan hastaların %20-80'inde görülmektedir. Akut GVHH için en önemli risk faktörü alıcı ve verici arasındaki HLA uyumsuzluğudur. Alıcı verici arasında cinsiyet farklılığı, alıcının yaşının büyük olması, CMV seropozitifliği, TVI uygulanmış olması da akut GVHH riskini arttırmaktadır (40).

Klinik belirtileri hafif makülopapüler erüpsiyon, jeneralize eritrodermi, karaciğer fonksiyon bozukluğu, gastroenterit, stomatit ve lenfositik bronşit arasında değişir. Trombositopeni ve anemi de bildirilmiştir. Ayrıca fotofobi, hemorajik konjonktivit ve psödomembran oluşumu dahil oküler semptomlar da gözlenmiştir (41). Deride eritematöz döküntü, sarılıkla karakterize hepatit, karın ağrısı ve ishal en sık rastlanan belirtilerdir. Akut GVHH'nda en sık tutulan organ deridir. Kutanöz GVHH'nın tipik görünümü, sıklıkla ekstremitelerin dorsal yüzeylerinde başlayan avuç içi ve tabanları içerebilen eritemli, makülopapüler deri döküntüsüdür. Yaygın olarak etkilenen diğer bölgeler yüz, kulakların arkası ve boyundur. Kutanöz GVHH cildin küçük bir kısmını içerebilirken, tüm bacaklara ve gövdeye de yayılabilir, şiddetli akut GVHH vakalarında bül oluşabilir. İkinci sıklıkla tutulan organ karaciğerdir, kolestaz enzimlerin yüksekliği ve hiperbilirubinemi ön plandadır. (42). Bağırsaktaki akut GVHH üst veya alt gastrointestinal kanalı tutabilir. Üst GI kanalın tutulumu kusma ve mide bulantısına neden olur. Alt GI kanalın tutulumu tenesmus, karın krampları, sekretuar tipte ishale neden olur. Alt GIS'i tutan şiddetli GVHH'nda kanlı ishal görülebilir, ileusun oluşmasıyla dışkı hacmi azalır. Tedaviye yanıt ile azalmış motilite arasında ayırım yapmak önemlidir (43).

Akut GVHH'nın ilk evreleme sistemi Glucksberg ve ark. Tarafından 1974'te yapılmıştır (44). Yakın zamanda Mount Sinai Acute GVHD International Concertum (MAGIC)'da bu kriterler revize edilmiştir (Tablo 4). Tedavide ana basamağı steroidler oluşturur. Evre 2 yada ve daha ağır akut GVHH'nda sistemik tedavi başlanmalıdır. Steroide dirençli vakalarda prognoz kötüdür ve standart bir tedavi yaklaşımı olmayıp merkezler kendi rehberlerine göre hasta yönetimini sürdürmektedir (45).

Tablo 4: Mount Sinai Acute GVHD İnternational Concertum (MAGIC), Akut Graft versus Host Hastalığı Evrelemesi

Deri	
Evre 0	Döküntü yok
Evre 1	Vücut yüzey alanının %25'inden azında döküntü
Evre 2	Vücut yüzey alanının %25-50'sinde döküntü
Evre 3	Vücut yüzey alanının %50'sinden fazla döküntü
Evre 4	Jeneralize eritrodermi (Vücut yüzey alanının %50'sinden fazla) Bül oluşumu ve deskuamasyon (Vücut yüzey alanının %5'inden fazla)
Karaciğer	
Evre 0	Serum total bilirubin <2 mg/dL veya AST 150-750 IU
Evre 1	Serum total bilirubin 2-3 mg/dL
Evre 2	Serum total bilirubin 3,1-6 mg/dL
Evre 3	Serum total bilirubin 6,1-15 mg/dL
Evre 4	Serum total bilirubin >15 mg/dL
Alt Gastrointestinal Sistem	
Evre 0	Diyare <500 mL/gün
Evre 1	Diyare 500-999 mL/gün
Evre 2	Diyare 1000-1500 mL/gün
Evre 3	Diyare >1500 mL/gün
Evre 4	İleus ile birlikte veya ileus olmadan ciddi karın ağrısı ve diyare volümünden bağımsız makroskopik kanamalı dışkı olması
Üst Gastrointestinal Sistem	
Evre 0	Aralıklı iştahsızlık / Bulantı / Kusma / Semptomsuz
Evre 1	İnatçı iştahsızlık veya bulantı-kusma

4.10.11 Kronik Graft versus Host Hastalığı

Allojenik kök hücre naklinin geç dönem yan etkilerinden olan kronik GVHH, kollajen vasküler sistem hastalıklarına benzeyen şekilde pek çok organ ve sistemde sorunlara yol açan klinik bulgularla tanımlanan, görülme sıklığı çeşitli yayınlarda % 6 ile % 80 arasında olduğu bilinen bir tablodur (46). Hastalar özellikle fiziksel fonksiyonlarla ilgili alanlar olmak üzere yaşam kalitelerini büyük ölçüde etkileyen ciddi morbidite ile yüzleşmek zorunda kalmaktadır. Uzamış kronik GVHH diğer komplikasyonlar için bir risk faktörüdür ve hastaların sağ kalımı için prognostik bir faktördür (47).

Patogenezde T lenfosit alt grupları, B lenfositlerin aktivasyonu, NOTCH2 sinyal artışı, makrofaj, sitokin, otoantikolar ve fibrozisi uyaran faktörler rol almaktadır. “Kronik GVHH” terimi önceden “Naklin 100. Gününden sonra belirti veren GVHH” olarak tanımlansa da, bu tanımlama yetersiz görülerek “Geç başlangıçlı akut GVHH” yanı sıra akut ve kronik hastalık özelliklerinin örtüştüğü “Overlap Sendromu” tanımı gündeme gelmiştir. Kronik GVHH, nüksüz mortalite oranlarını artırırken, malin hastalığın tekrarlama riskini azaltmaktadır (48).

Cilt, ağız, karaciğer, akciğer, göz, eklemler, gastrointestinal sistem, genital sistem azalan sırayla tutulan sistemler olarak sıralanabilir. Klinikte en yaygın mukokutanöz bulgular görülmektedir. Oküler ve oral sicca sendromları, eklem kontraktürleri, gastrointestinal sistemde sklerotik değişikliklere sebep olan ülserasyonlar ve progresif hava akım obstrüksiyonu görülebilir. 2014’te revize edilen NIH kriterlerine göre kronik GVHH tanısı için hastalığa özgü tanısal semptom/bulgu olması yada tetkiklerle desteklenmiş ayırıcı semptom/bulgu olması gerekmektedir (49). Bu tanımlamaya göre en az bir tanısal klinik tablo bulunması veya biyopsi, laboratuvar tetkiki yada görüntüleme ile doğrulanarak sebeplerin ekarte edildiği en az bir ayırıcı klinik tablo varlığında kronik GVHH tanısı konabilir (49).

Kronik kutanöz GVHH: Geleneksel olarak liken planus benzeri veya sklerotik olarak sınıflandırılır. İlk belirtiler yaygın eritem, plak ve deskuamasyonla birlikte olan

eritematöz döküntü olabilir. Sıklıkla hiperpigmente ve hipopigmente alanlar vardır, sklerodermada gözlenen eklem kontraktürleri gelişebilir (49).

Oral kronik GVHH: Ağız boşluğu en sık etkilenen bölgelerden birisidir. Ağrı, hassasiyet, likenoid mukozal inflamasyon, ağız kuruluğu ve buna bağlı komplikasyonlarla karakterizedir (50).

Kronik Akciğer GVHH (Bronşiolitis Obliterans Sendromu): Bronşiolitis obliterans sendromu, allojenik HKHN ardından ortaya çıkabilen ilerleyici, sinsi, sıklıkla ölümcül bir akciğer alloreaksiyonudur (51). Küçük havayollarına immün saldırı sonucunda fibrotik madde birikimi ve bunun sonucunda bronşlarda daralma sonucu gelişir. Tanı bir başka neden olmaksızın SFT'de obstruktif belirtilerin olmasına dayanarak konur. Klinik bulguları kronik ve prodüktif olmayan öksürük, wheezing, dispne, egzersiz toleransında azalma, taşipneden oluşur. Semptomlar ortaya çıkmadan önce %FEV1 oranlarında belirgin azalma saptanabilmektedir. Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi (HRCT)'nde mozaik görünüm saptanabilir (52).

Okuler GVHH: Lakrimal bezlerin hücre dışı matriksinde stromal fibroblastların artışı ile lakrimal bezler kalıcı olarak tahrip olabilmektedir (53). Konjonktival ve lakrimal bez tutulumunun olduğu kuru göz hastalığı sıklıkla görülmektedir. Semptomlarıyla ilgili ayırt edici belirtiler yoktur, yabancı cisim hissi, kızarıklık, fotofobi, kaşıntı gibi tipik göz kuruluğu belirtilerini taklit eder (53). Çok merkezli yapılan prospektif bir çalışmada kronik GVHH tanısı alan hastaların %57'sinde 2 yıl içinde oküler GVHH geliştiği ve kadınların, yüksek doz kortikosteroid tedavisi alanların ve akut GVHH öyküsü olan hastaların yüksek risk grubunda olduğu gösterilmiştir (53).

Genital GVHH: Kadınlarda vajinal inflamasyon, vajinal kuruluk, kaşıntı, yanma, disparoni, vajinal stenoz görülebilmektedir (53).

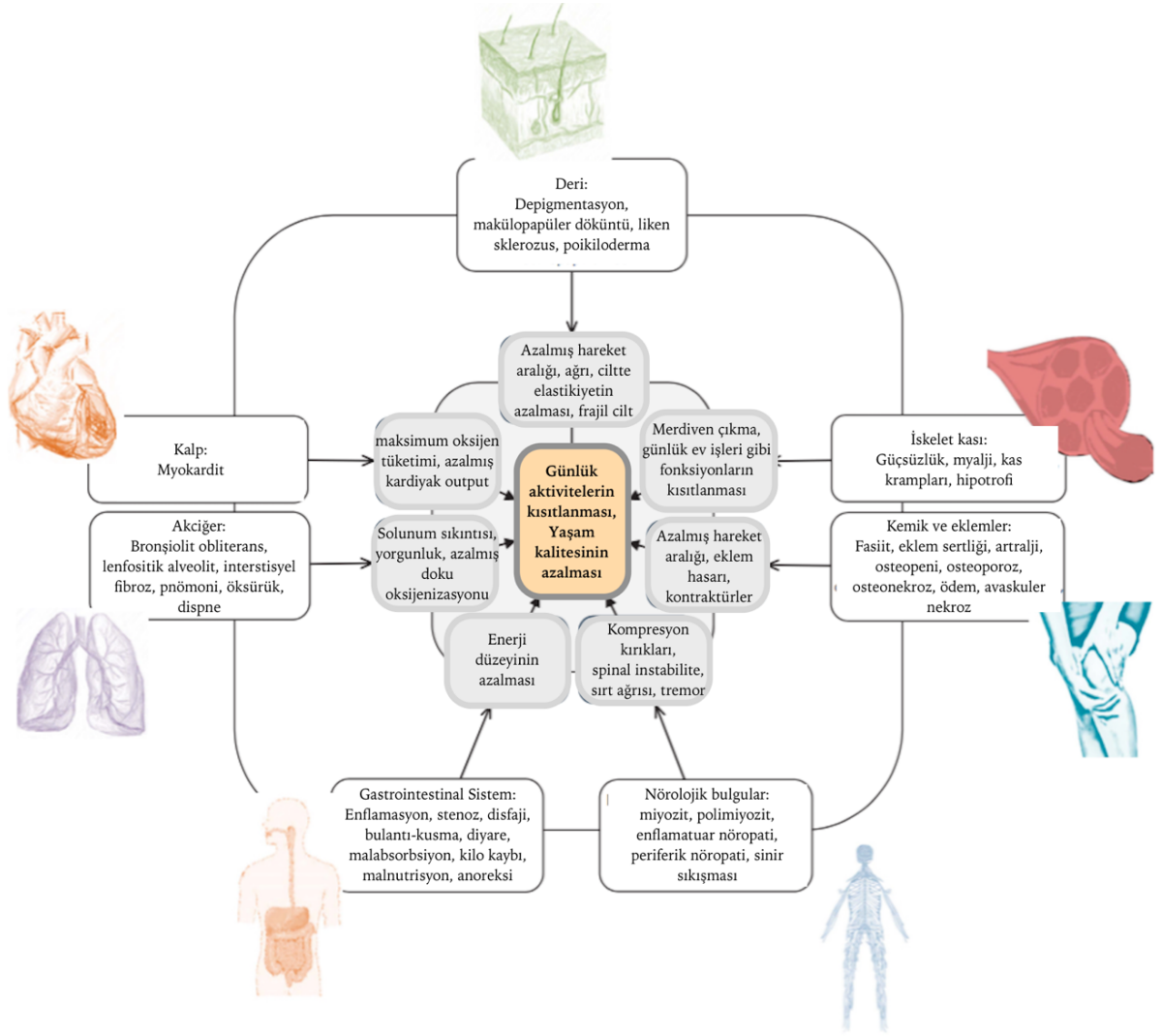
Muskuloskeletal GVHH: Kronik GVHH sonucu oluşan eklem sertlikleri, bacaklarda şişme, kas ağrıları, kas atrofisi ve zayıflık bu hastalar için son derece önemli bir

hal alabilir ve kronik GVHH olan hastaların %50'sinde görülebilir. Fasiit ve idiopatik polimyozit gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır (53).

Kronik GVHH'nın tutulum yeri ve şiddetinin nakil sonrası yaşam kalitesi üzerine etkisini bilmek, hayatta kalanlara bakım sağlamada kritik öneme sahiptir (54). Kronik GVHH'ndan etkilenen hastaların yaşam kalitesi yaş ve cinsiyete göre değişen normatif verilerle karşılaştırıldığında yaşam kalitesinde belirgin bozulma olduğu görülmüştür. Sklerotik cilt ve eklem fasyası ve/veya akciğer tutulumunun varlığı, hastanın günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğini sınırladığı ve fiziksel işleyişi azalttığı bilinmektedir. Uzun süreli yatak istirahati veya tekerlekli sandalye kullanımı kas atrofisine ve kaşeksiye neden olmaktadır, bu da fonksiyonel kapasiteyi azaltmaktadır (55). İmmün baskılayıcı tedavilerin olumsuz etkileri arasında sayılan osteoporoz, diyabet mellitus, hipertansiyon büyümekte olan çocukların fiziksel kapasitesini daha da sınırlamakta ve morbiditeyi arttırmaktadır (56,57). Şekil 2'de kronik GVHH bulguları ve yaşam kalitesine etkileri özetlenmektedir.

Standart tedavi kortikosteroidler ile başlamakta kalsinörin inhibitörlerinin desteği ile uzun süre devam etmektedir. Tedavide amaç hastalık aktivitesini kontrol altına almak, semptomları hafifletmek, kalıcı hasar ve sakatlığı önlemek yoluyla iyilik hali sağlamak ve hastayı tedaviye bağlı toksisitelerden korumak olmalıdır (58).

Hastalarda uzun dönem takipte rutin metabolik kontrollerin yanı sıra, kanser tarama, rutin aşı uygulamaları, yıllık dermatoloji ve oftalmoloji kontrolü, fiziksel rehabilitasyon gereksinimi göz önünde bulundurulmalıdır (59).



Şekil 2: Kronik GVHH bulguları, hastaların günlük fiziksel aktivitelerine ve yaşam kalitesine etkileri (47)

4.10.12 Post-transplant Lenfoproliferatif Hastalık:

Post-transplant lenfoproliferatif hastalık, EBV ilişkili iyi huylu mononükleoz benzeri hastalıktan, fulminan seyirli Hodgkin dışı lenfomaya uzanan klinik bir spektrumu temsil eder. Nakilden sonra ilk 5 yıl içinde ortaya çıkma olasılığı en yüksek olan ölümcül bir komplikasyondur, %80'i ilk 1 yıl içinde ortaya çıkar (60).

4.10.13 Sekonder Neoplazi:

Kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilen ve HKHN uygulanan hastalarda genel popülasyona kıyasla, miyelodisplastik sendrom, akut lösemi, lenfoproliferatif hastalık ve solid tümörlerin gelişme riski daha fazladır. Genellikle nakilden 10 yıl ve daha fazla sürede gelişen sekonder neoplaziler hazırlık rejiminde aldıkları radyoterapiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Kemoterapiye sekonder gelişen tedavi ilişkili AML, MDS çoğunlukla otolog nakil alıcılarında HKHN'nden 3-7 yıl sonra görülmektedir (61).

4.10.14 Oküler Komplikasyonlar:

Çocukların konjonktival epitelinin hızlı rejenere olması nedeniyle; kuru göz, blefarit, enfeksiyon, konjonktivit, korneal ülserasyonlar, keratit, keratokonjonktivit, sicca sendromu gibi oküler yüzey hastalıkları; HKHN sonrası dönemde çocuklarda daha sık görülür. Çocukluk çağında HKHN uygulananlarda katarakt gelişimi yaygın bir komplikasyondur. Çocuk ve ergenlik döneminde HKHN uygulanan sağ kalan hastalarda yapılan bir çalışmada, nakil sonrası 15 yılda kümülatif katarakt insidansı %36 olduğu gösterilmiş. Tüm vücut ışınlama, kraniyal radyasyon, GVHH önemli risk faktörleridir (62).

4.10.15 Hepatik Komplikasyonlar:

Son yıllarda antiviral ve antifungal profilaksinin başlanmasıyla karaciğer enfeksiyonu insidansında azalma gözlenmiştir. Buna bağlı olarak komplikasyon sıklığı da azalmıştır (63). Hematopoetik kök hücre nakli sonrası görülen majör hepatik komplikasyonlar; erken ve geç dönem olarak sınıflandırılabilir. HSTS, akut GVHH, akut hepatit, farmakolojik toksisite nakil sonrası ilk 100 günde görülmekle birlikte; kronik GVHH, otoimmün hepatit, kronik viral hepatit, siroz & hepatoselüler karsinom, demir birikimi daha geç görülen komplikasyonlar arasında yer almaktadır (64).

4.10.16 Gastrointestinal Komplikasyonlar:

Gastrointestinal sistem (GIS), HKHN sonrası en sık etkilenen sistemlerden biridir. Hazırlık rejiminde, enfeksiyonların tedavisinde ve GVHH'da kullanılan ilaçların toksik etkisi nedeniyle oluşmaktadır. Bulantı ve kusma engrafman öncesi dönemde sıklıkla görülür. Gastrointestinal enfeksiyonların yol açtığı enflamasyon GVHH'nın tetikleyicisi olurken, GVHH çoğu zaman GIS enfeksiyon olarak izlenir. Diyare, özofajit, gastrit, gastro-intestinal kanama, kronik özofageal GVHH, akut pankreatit veya pankreas yetmezliği diğer komplikasyonlar arasında sayılabilir (65).

4.10.17 Hemorajik Sistit:

Hemorajik sistit (HS) tüm mesaneyi ilgilendiren kanamalı, mesanenin yaygın mukozal enflamasyonu ile karakterizedir. HKHN sonrası ortaya çıkma zamanına göre erken ve geç başlangıçlı olarak tanımlanır. HS, böbrek yetmezliğinin eşlik edebileceği mikroskobik hematüriden, makroskopik hematüriye kadar değişen derecelerde hematüri, dizüri, pollaküri, suprapubik ağrı ile karakterize bir komplikasyondur. HS ciddi morbiditeye ve uzamış hastane yatış süresine neden olabilir (66,67)

4.10.18 Enfeksiyöz Olmayan Pulmoner Komplikasyonlar:

Enfeksiyöz olmayan akut akciğer komplikasyonları immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalar ile gerçekleşebilmektedir. Yaygın alloimmun akciğer komplikasyonları arasında idiyomatik pnömoni sendromu, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı, diffüz alveoler kanama ve engrafman ilişkili respiratuar distress sendromu bulunmaktadır. Alloimmun olmayan durumlar hazırlık rejiminin sitotoksik etkileri, kardiyojenik disfonksiyon, iatrojenik pulmoner ödem gibi durumları içermektedir (68). Enfeksiyon dışı geç dönem akciğer komplikasyonları içinde en önemlileri bronşiolitis obliterans (BO), kriptojenik organize pnömoni (KOP) ve pulmoner hipertansiyon olup, genellikle nakil sonrası 3 ay ile 2 yıl arasında meydana gelirler. Bronşiolitis obliterans kronik GVHH'nın akciğer tutulumu olarak karşımıza çıkmaktadır (69).

4.10.19 Nörolojik Komplikasyonlar:

Tüm HKHN hastalarının yaklaşık %20'si nöbet, ensefalopati, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) ve serebrovasküler olay gibi ciddi nörolojik bir olay yaşar. Komplikasyonlar, yaygın veya fokal, geçici veya daha uzun ömürlü olabilir (70).

4.10.20 Muskuloskeletal Komplikasyonlar:

HKHN sonrasında uzun süre hayatta kalan hastaların azalmış kemik mineral yoğunluğu, avasküler nekroz (AVN) ve osteonekroz gibi kas iskelet sistemi problemleri yaşamaktadır. Predispozan faktörler arasında TVI, GVHH ve profilaksisi, uzun süre yüksek doz steroid kullanımı, kalsinörin inhibitörleri, tedaviyle ilişkili gonadal yetmezliğe sekonder düşük östrojen düzeyi bulunur. Osteonekroz HKHN hastalarının %4-19'da görülür, kümülatif 5 yıllık %3-10 oranında insidans vardır (71). HKHN sonrası kemik kaybı 6-12 ay içinde olmaktadır. Birinci yılın sonunda kemik dansite ölçümü ve vitamin D düzeyi belirlenmelidir.

Avasküler nekroz hastaların %4 ile 10'unda allojenik nakilden 12 ay sonra gelişir ve en sık olarak kalça etkilenir. AVN erken lezyonlarının saptanması için MRG yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir. D vitamini ve kalsiyum desteği, bifosfonatlarla tedavi gibi müdahaleler sıklıkla uygulanmaktadır (72). Proksimal myopati, HKHN sonrası sıklıkla glukokortikoid tedavisine bağlı görülen bir komplikasyondur. İmmobilizasyona bağlı kas atrofisi meydana gelebilmektedir. Fasya ve tendon tutulumu başlangıçta ödem ve eozinofilik infiltrasyon ile ilişkilidir daha sonra oluşan fibrozise bağlı el bileklerinde, ayak bileklerinde, omuz ve dirseklerde kontraktür oluşabilmektedir (73).

4.10.21 Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Kardiyak komplikasyonlar hazırlık rejiminin toksik etkileri, radyasyon, enfeksiyonlar ve GVHH ile ilişkili olabilir. HKHN ilişkili komplikasyonlar arasında kalp

yetmezliği, aritmi, perikardit, miyokardit, endokardit, perikardiyal efüzyon ve kalp tamponadı bulunur (74).

4.10.22 Endokrin Problemler

Endokrin ilişkili yaygın HKHN komplikasyonları arasında tiroid disfonksiyonu (hipotiroidizm, hipertiroidizm ve sekonder tiroid kanserleri), metabolik sendrom, büyüme ve gelişmede bozulma, pubertal gecikme sayılabilir. Hipotiroidizm için risk faktörleri arasında 10 yaşından önce HKHN uygulanması, TVI ve busulfan tedavileri sayılabilir (72).

4.10.23 Renal Komplikasyonlar

Hematopoetik kök hücre nakli uygulanan hastalar böbrek komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır. Hastaların en az üçte biri nakil sonrası akut böbrek hasarı yaşamaktadır, %5-10'unda nakil sonrası ilk 100 gün içinde akut diyaliz ihtiyacı gelişmektedir ve yaklaşık %15'inde nakil sonrası 1 yıl içinde kronik böbrek hastalığı görülmektedir. İlaç ilişkili nefrotoksisite, trombotik mikroanjiopati, hemorajik sistit/BK virüs nefropatisi ve nefrotik sendrom renal komplikasyona neden olan sebepler arasındadır (72).

4.10.24 Malnutrisyon

HKHN uygulanan tüm çocuklar nakil öncesi ve sonrasında yetersiz beslenme için yüksek risk altındadır. Nakile girerken obezite veya yetersiz beslenmeye sahip olan HKHN hastalarında artmış komplikasyon riski ve artmış mortalite faktörü kabul edilmektedir. Relaps ALL tanılı çocuklar, uzun süreli steroid tedavisi alan hastalar, çoklu enfeksiyon geçirme öyküsü olan çocuklar ve metabolik hastalığa bağlı nörolojik bozukluğu olan hastalarda malnutrisyon görülme olasılığı daha fazladır. Aynı zamanda solid tümörü olan çocuklarda da malnutrisyon gelişme insidansı oldukça yüksektir (75).

4.11 Kök Hücre Naklinde Görülen Fizyolojik Değişiklikler

Hematopoetik kök hücre nakli süreci sitoredüksiyon ile hücre hasarlanması, pansitopeni ve doku onarımı (engrafman) olmak üzere 3 dönemde incelenebilir. Sitoredüksiyon fazında yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi gastro-intestinal sistemde toksik etkilere sebep olmaktadır. KT'den 7-10 gün sonra başlayan oral ve gastrointestinal mukozitler, şiddetli ağrı ile yutkunma ve konuşmaya engel olur ve beslenme durumlarını ciddi anlamda bozarak enteral beslenmesinin kesilmesine sebep olabilir. Hazırlık rejimi sonrasında ortalama 2-3 hafta boyunca hastalar pansitopenik kalırlar. Nötropeni, mukozal bütünlüğün bozulması, bakteriyel ve fungal enfeksiyon artışına sebep olur. Graft reddini engellemek için allojenik nakillerde uygulanan immün baskılayıcı tedaviler de enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır. Engrafman sonrası dönemde viral, fungal enfeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır (6,75).

4.12 Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Psikososyal Konular

Nakil sürecinde hastalar ve ebeveynleri temel olarak iki ana psikososyal sıkıntı ile karşı karşıya kalmaktadır. Birincisi hayatı tehdit eden bir hastalıkla karşı karşıya olmaları, ikincisi uygulanacak tedavinin tüm aşamalarının yaşam kalitesini ve süresini tehdit etmesidir. HKHN uygulanan pediatrik hastalarda yaşam kalitesi ve psikososyal sekeller üzerine son 18 yılda yayınlanmış araştırmaları gözden geçiren derlemede; HKHN'ne psikolojik uyumla ilgili psikolojik belirtiler, bilişsel sekeller, sosyal adaptasyon, çocuklar için psikososyal müdahaleler başlıkları altında konulara vurgu yapılmıştır (76).

Tedaviye karar verme sürecinde mortalite ve ölüm olasılığı ile yüzleşmek, tedavi sonucunun belirsizliğini yönetmek, finansal sorunlar, bilgilendirilmiş onam süreci hastalarda çoğunlukla anksiyete ve depresyon belirtilerine yol açmaktadır. Hazırlık dönemi, naklin uygulanması ve nakil sonrası hastanede yatış süresince; hasta rolünü ve hastane rutinlerini benimsemek, izolasyon ve akut tedavinin yan etkilerini yönetmek, bilmediği tedavi prosedürleri ile yüzleşmek, ailesinden arkadaşlarından ayrı kalmak, değişen vücut görüntüsünü kabullenmek gibi problemler ortaya çıkmaktadır. Hastaneden taburcu olduktan

sonra sık hastane kontrollerine gelmenin stresiyle mücadele etmek, sosyal hayattaki rolüne yeniden adaptasyon, hastalık ve tedavilerden kaynaklanan sekelleri yönetmek, hastalığın nüks etme korkusu, öz bakım rutinleri ve günlük ilaç rejimlerine uyma zorunluluğu öfkeli duygu durum ve depresif belirtilere yol açabilmektedir. Nakil sonrası uzun dönemde transplantasyon ilişkili kayıplara uyum sağlama, okula-işe dönüş ile hasta rolünden vazgeçmek, uzun vadeli etkilerin gerçekliğini kabullenmek gibi sorunlar görülmektedir (77).

Depresyonun hastaneye yatış sırasında ve genellikle HKHN'den sonraki aylarda arttığı kabul edilmektedir. Uzayan hastane yatış süresi kötüleşen depresif belirtiler ve geri çekilme ile ilişkilendirilmiştir (78). Özellikle 6-16 yaş arasındaki çocuklar, özgürlüklerinin kısıtlanmasına ve mahremiyetlerine izinsiz girilmesine tepki olarak öfke ve hayal kırıklığı yaşarlar. 7 yaş altındaki çocukların duygusal tepkileri hastalık şiddeti ile ilişkilidir. 5 yaş altı çocukların öz-becerilerini hatta bazılarının konuşma ve hareket becerilerini kaybetmesi muhtemeldir (79).

HKHN' nin duygusal, sosyal, bilişsel arenalar dahil olmak üzere bir çocuğun hayatının tüm yönlerini etkilediği açıktır. Zorlu nakil süreci çocuğun genel yaşam kalitesini etkileyen uzun vadeli sonuçlara neden olabilir. HKHN öncesi duygusal rahatsızlık düzeyinin, HKHN sonrası duygusal işleyişin kuvvetli bir göstergesi olduğu göz önüne alındığında psikolojik sorunlara erken müdahalenin önemi ortaya çıkmaktadır (80). HKHN deneyiminin yanı sıra kadın olmak, tanı anında daha küçük yaşta olmak, fiziksel kısıtlılık olması, nörobilişsel sorunlar, ailede akıl hastalığı öyküsü ve düşük sosyoekonomik durum risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (81,82).

4.13 Yaşam Kalitesi ve Sağlık İlişkili Yaşam Kalitesi Kavramlarının Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (WHO 1995), yaşam kalitesini bireylerin yaşadığı kültürel yapı ve değerler doğrultusunda, kendi amaçları, beklentileri ve standartları ve kaygılarıyla ilgili algıları olarak tanımlar. Yaşam kalitesi; kişinin fiziksel sağlığı, psikolojik durumu, bağımsızlık düzeyi, sosyal ilişkilerinden oldukça karmaşık biçimde etkilenen, hastanın öz-raporu ile değerlendirilen dinamik çok boyutlu bir yapıdır (83,84).

Günümüzde tıbbi bakımdaki ilerleme ile tedavi edilen yaşam süresinden çok yaşamın kalitesi önem kazanmıştır ve 'sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi' kavramı ortaya çıkmıştır. Sağlık ilişkili yaşam kalitesi hastanın fiziksel, duygusal, zihinsel ve sosyal davranışlar bakımından iyilik halini kapsayan çok boyutlu bir kavram olup, bir hastalığın ve tedavisinin yarattığı etkilerin hasta tarafından algılanışı olarak tanımlanmaktadır. Hastalık ve tedavi sürecinde ailesinin ve dolayısıyla sosyal çevresinin hasta üzerindeki etkilerini de göz önüne almaktadır. Sağlık ilişkili yaşam kalitesini değerlendirirken konuya özel ölçekler kullanılmaktadır ve elde edilen sonuçlar ile sağlık alanında yeni politikalar planlanmalıdır (85).

4.14 Çocuklarda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi Ve Kullanılan Yaşam Kalitesi Ölçekleri

Zaman içinde çocukluk çağı hastalıklarının epidemiyolojinin değişmesiyle birlikte yaşam kalitesini değerlendirme gerekliliği ortaya çıkmıştır. Kronik hastalıklarda hastalığın kendisinin ve bu hastalıklarda uygulanan tedavilerin çocuğun yaşamını nasıl etkilediğinin belirlenmesi gerekmektedir. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde genel ve hastalığa özgü ölçekler kullanılabilir. Bir hastalık grubundaki çocukların yaşam kalitesi sağlıklı popülasyon ile karşılaştırma yapılarak belirlenebilmektedir.

Geçmişte pediatrik hasta popülasyonunun sağlık ilişkili yaşam kalitesi ile ilgili araştırmalar yetişkin çalışmalarının gerisinde kalmıştır. Sağlık ilişkili yaşam kalitesini tüm yönleriyle ele alan çok az sayıda pediatrik ölçek olmasının yanında psikososyal veya fiziksel işleyiş gibi sadece tek bir yöne odaklanmış çalışmalar mevcuttu. Ayrıca o dönemde çocukların kendi yaşam kalitelerini yansıtmaya kapasitelerinin bulunmadığına inanılmış ve ölçek puanlamaları ebeveynler tarafından yapılmış (86). Son 15 yıldır pediatrik hastalar için sağlık ilişkili yaşam kalitesi ölçekleri geliştirilmiştir ve çocukların kendi puanlamalarını bildirme kapasitelerinde artış olduğu gözlenmiştir (87).

“Functional Status II Scale”, “Child health and illness profile”, “Nordic quality of life questionnaire for children”, “Child quality of life questionnaire”, “German quality of

life questionnaire (KINDL)”, “Child health questionnaire (CHQ)”, “Netherlands Organisation for Applied Scientific Research Academic Medical Centre quality of life questionnaire” ve “Pediatric quality of life inventory (PedsQL)” gibi birçok dilde geliştirilmiş yaşam kalitesi ölçekleri mevcuttur. Bunların pratikte kullanılabilmesi için Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılmış olması gerekmektedir. Bu ölçeklerden sadece birkaç tanesinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

“German quality of life questionnaire (KINDL)”, Ravens-Sieberer ve Bullinger tarafından 1998 yılında geliştirilmiş olup (88) Eser ve arkadaşları tarafından 2004 yılında Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (89,90). KINDL, genel amaçlı, çocukların bedensel, ruhsal ve sosyal durumlarını değerlendirmede kullanılan, geçerlilik ve güvenilirliği yüksek bir yaşam kalitesi ölçegidir. Ölçeğin ailenin gelir düzeyi ve ebeveyn eğitim düzeyi gibi konuları da sorgulaması olumlu özellikleri arasında yer alırken, soru sayısının çokluğu pratikte uygulanmasını güçleştirmektedir (91).

Varni ve arkadaşlarının (92) 1999 yılında 2-18 yaş arası çocuklar için geliştirdiği ‘Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)’ iç tutarlılığı ve klinik güvenilirliği yüksek bir ölçek olup, 8-12 yaş çocuk formunun Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği 2008 yılında (93), 13-18 yaş ergen formunun Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği ise 2007 yılında (94) Memik ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Türkçe’ye ‘Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği’ (ÇİYKÖ) adıyla çevrilmiştir. Ölçek kolay uygulanabilir, farklı yaş grupları için ve ebeveyn için ayrı formları olan bir genel yaşam kalitesi ölçegidir (91). Ölçeğin sağlıklı çocukları akut veya kronik hastalığı olan çocuklardan ayırt edebildiği, ölçekle elde edilen skorun hastalık yükü ve morbiditesi ile korele olduğu görülmüştür (92).

Ölçek temel olarak çocuğun algısına vurgu yapmaktadır. Fakat çocuk ve ebeveyn yanıtları arasında uyum olmadığı durumlarda, sağlık ilişkili yaşam kalitesini değerlendirirken çocuk ve ebeveynin bakış açılarının birlikte ele alınması gerekmektedir (95).

4.15 Kemik İliği Nakli Yapılmış Çocuklarda Yaşam Kalitesi Çalışmaları

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) tekniklerindeki gelişmeler ile her geçen yıl uygulanan nakil sayısında ve pediatrik kanser hastalarının ortalama yaşam süresinde dramatik bir artış görülmektedir (96). Nakil sonrası hastaliksız sağ kalanların taranması, sorunların erken dönemde tespit edilmesi, geç komplikasyonların zamanında tedavi edilmesi, yaşam boyu sürveyansın sürdürülmesi gerekmektedir.

Hastaların yaşam kalitesi HKHN'nin tüm aşamalarında potansiyel olarak etkilenmektedir. Literatürde nakil öncesi dönemdeki yaşam kalitesinin en önemli belirleyicisinin 'yaş' olduğu ve bu dönemde ergenlerin yaşam kalitelerinin küçük çocuklardan daha kötü olduğu bildirilmiştir (97). HKHN sürecinde hastaların fiziksel fonksiyonlarının, hazırlık rejiminin etkisi ve hastalık semptomları nedeniyle popülasyon normlarından önemli ölçüde düşük olduğu vurgulanmaktadır (98). Nakil öncesinde uzun süre tedavi almış ve hastalığın relaps ettiği sağ kalanların daha kötü duygusal yaşam kalitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Sekonder kanserler, geç enfeksiyonlar ve organa özgü komplikasyonlar hastaların mortalitesine katkıda bulunmaktadır (99).

Kronik dönemde kısa boy, gonadal disfonksiyon, tiroit yetmezliği, katarakt, kuru göz, kserostomi, avasküler nekroz dahil olmak üzere çeşitli olumsuz geç etkiler görülebilmektedir (100). Bu komplikasyonlar doğrudan mortalite üzerine etkili olmayıp, uzun dönemde hastaların yaşam kalitesini bozmaktadır. Nakil ilişkili komplikasyonların yanı sıra, hazırlık rejiminde kullanılan yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi, hastaların uzun vadede sağlığını bozabilecek organ toksisitesi ile ilişkilidir. Kanser nedeniyle HKHN uygulanan çoğu hasta, nakil öncesi dönemde de kemoterapi/radyoterapi tedavisi görmüştür. Hazırlık rejiminin de eklenmesiyle bu hasta grubunda nakil ilişkili morbidite artmaktadır. Pediatrik kemik iliği alıcılarının, bağışıklık fonksiyonlarının azalmasından dolayı enfeksiyonları önlemek için yaklaşık 1-3 ay izolasyonda kalmaları gerekmektedir. Buna bağlı hastanede yatış süresince anksiyete, depresyon, davranışsal ve sosyal problemler ve post-travmatik stres bozukluğu gibi çok sayıda psikolojik problem yaşanmaktadır (80).

Parson ve arkadaşları tarafından 2005’de hematopoetik kök hücre nakli uygulanmış çocuklara özel yaşam kalitesi anketi ‘Disease Specific Impairment Inventory-Hematopoietic Stem Cell Transplantation (DSII-HCT)’ geliştirilmiştir, fakat ölçek sadece İngilizce olarak mevcut olup farklı dillerde geçerlik ve güvenilirliği yapılmamıştır. Ölçek ‘5-12 yaş’ çocuk raporu, ‘13-18 yaş’ ergen raporu ve ‘5-18 yaş’ ebeveyn raporuna yönelik 10 maddeden oluşmuştur. Cevaplar ebeveyn ve hastalar tarafından HKHN deneyiminde belirgin üç alanda gruplandırılmıştır: endişe, güçlük, vücut imajı (101).

Nakil sonrası gelişen yan etkilere zamanında müdahale edilmesi ve tedavi edilmesi ile hastaların yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi mümkündür. Hastaların takibi yetişkin döneme kadar devam etmeli ve hastaların kendileri ve aile hekimleri ortaya çıkabilecek geç etkiler ve müdahale olanakları konusunda eğitilmelidir (102,103). Yapılan son çalışmalarda bu popülasyonda longitudinal araştırmaya olan ihtiyaç belirtilmiş olup, aile faktörlerinin sağlık ilişkili yaşam kalitesine olan etkisini daha fazla incelemenin gerekliliğini kabul edilmiştir (96).

5. HASTALAR VE METOD

Bu çalışmaya İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hemato-Onkoloji polikliniğinde takibi yapılarak, Pediatrik Kemik İliği Nakli ünitesinde malin / malin olmayan hastalıklar nedeniyle Temmuz 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında hematopoetik kök hücre nakli uygulanan, nakil üzerinden en az 3 ay geçmiş olan, hastaliksız takip edilen 8-18 yaş aralığındaki hastalar (hasta grubu) ve 8-18 yaş arası sağlıklı çocuklar (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Her iki grupta çocuklara ve kanuni ebeveynlerine yapılacak çalışma ile ilgili detaylı bilgi sözlü olarak verilerek, çocuk ve ebeveyninden yazılı bilgilendirilmiş onam belgeleri alınmıştır.

Hasta grupta, soruları yanıtlayamayacak düzeyde majör bir motor veya zihinsel disfonksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Doktorlar tarafından doldurulan veri formunda hastanın adı ve soyadı, cinsiyeti, tanısı, tanı anındaki yaşı, nakil anındaki yaşı, nakil tipi, güncel yaşı, aldığı nakil öncesi hazırlık rejimleri, radyoterapi alıp almama durumları, nakil süresince hastanede yatış süresi, çocuk yoğun bakımda yatış süresi, hastanın kortikosteroid kullanım süresi, nakil sonrası hastaliksız takip süresi ve nakil sonrası gelişen komplikasyonlar gibi bilgiler kaydedilmiştir. Hastalara ait veriler bilgisayar bilgi sisteminden geriye dönük olarak toplanmıştır.

Kontrol grubu için Başakşehir İlçe Milli Eğitim Müdürlüğünden resmi izin alınarak, anket çalışması için İlçe Milli Eğitim Müdürlüğünce uygun görülen okullarda okuyan 8-18 yaş aralığındaki öğrenciler rastgele seçilmiştir. Çalışmaya katılan öğrencilerin yaşı ve cinsiyeti kaydedilmiştir, ailelerinden ve kendilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

5.1 Çalışmada Kullanılan ‘Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği’

Çalışmamızda Türkçeye “Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği (ÇİYKÖ)” adıyla çevrilen “PedsQL 4.0-generic core scale” kullanılmıştır. ÇİYKÖ sağlıklı, akut yada kronik hastalığı olan çocuklarda genel, fiziksel, zihinsel, sosyal sağlık bileşenlerini okul işlevselliği ile birlikte değerlendiren bir ölçektir (104). Anlaşılır olması, kısa sürede yanıtlanabilir olması ve uygulama kolaylığı açısından çalışmamızda bu ölçek tercih edilmiştir. Anketin ‘8-12 yaş’ ve ‘13-18 yaş’ grupları için Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışmaları mevcuttur (93,94). Bu ölçek 8’i fiziksel, 5’i duygusal, 5’i sosyal ve 5’i okul alanlarındaki işlevselliği sorgulayan toplam 23 madde ve 4 alt ölçekten oluşmaktadır. Çocuklar ve ebeveynler için 8-12 yaş ve 13-18 yaş için ayrı ölçekler bulunmaktadır. Tüm ölçeklerde tamamen aynı maddeler olup sadece çocuğun gelişim evresi ve anlayabileceği dil ile üçüncü şahıs kullanılarak kurulmuş cümleler bakımından farklılıklar vardır. Çalışmamızda kullanılan ölçeğin tüm formları Ek- 2’de sunulmuştur.

Çalışmaya katılan çocuk ve ebeveynlerinden maddelerde bahsedilen konunun son 1 ayda ne kadar sorun olduğunun belirlenmesi istenmiştir. Puanlama 3 alanda yapılmaktadır. İlk olarak ölçek ‘genel toplam puanı’, ikinci olarak ‘fiziksel sağlık toplam puanı’, üçüncü olarak duygusal, sosyal ve okul işlevselliğini değerlendiren puanların hesaplanmasından oluşan ‘psikososyal sağlık toplam puanı’ hesaplanmaktadır. Cevaplar 5’li sıralı ölçekle (0=hiçbir zaman, 1=nadiren, 2=bazen, 3=sıklıkla, 4=hemen her zaman) işaretlenmiştir. Maddeler tersten puanlanıp (0=100 puan, 1=75 puan, 2=50 puan, 3=25 puan, 4=0 puan), ölçeğe doğrusal olarak dönüştürülmüştür. Puanlar toplanıp cevaplanan madde sayısına bölünerek ölçek toplam puanı elde edilmiştir. Sonuçta ölçek toplam puanı ne kadar yüksekse sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi de o kadar iyi olarak değerlendirilmiştir. Alt ölçeklerdeki maddelerin %50’sinden fazlası eksikse ölçek puanı hesaplanmamıştır (94).

5.2 İstatiksel analizde kullanılan yöntemler ve etik kurul onayı

Veri analizi için SPSS 20.0 programı kullanıldı. Ölçümle belirlenen verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogrov-Smirnov testiyle belirlendikten sonra normal dağılıma uyan veriler ortalama \pm SD, uymayan veriler ortanca (25-75 p) olarak ifade edildi. Gruplu verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin karşılaştırılmasında T-test, Mann Whitney U test ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sürekli verilerin aralarındaki bağıntıyı saptamak amacıyla Pearson korelasyon analizi kullanıldı. ' $p < 0.05$ ' anlamlı olarak kabul edildi. Çalışma için etik kurul onayı İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başkanlığı'ndan 21.12.2018 tarihinde 10840098-604.01.01-E.53729 sayılı yazı ile alınmıştır.

6. BULGULAR

Çalışmaya 32 hasta ve 87 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Hasta grubunun %43.8'i (n:14) kız, %56.2'si (n:18) erkektir. Kontrol grubunun %62.1'i (n:54) kız iken %37.9'u (n:33) erkektir. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($X^2=3.2$, $p=0.07$). Hastaların çalışmaya dahil oldukları sıradaki yaş ortalaması 13.2 ± 3.9 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 13.6 ± 3.2 yıl olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Hastaların kemik iliği nakli sırasında ve ilk tanı anındaki yaş ortalamaları sırasıyla 11.1 ± 4 yıl ve 7.6 ± 5.1 yıldır.

Hastaların %65.6'sına onkolojik (n=21), %34.4'üne onkolojik olmayan (n=11) sebeplerle hematopoetik kök hücre nakli yapılmıştır. Hastaların nakil endikasyonları gruplandığında sıklık sırasına göre %53.1'ini malin hematolojik hastalıklar (n=17), %18.8'ini hemoglobinopatiler (n=6), %15.6'sını kemik iliği yetmezlikleri (n=5) ve %12.5'ini solid tümörler (n=4) oluşturmaktadır. (Tablo 5)

Hastaların %93.7'sine allojenik nakil, %6.3'üne otolog nakil uygulanmıştır; allojenik nakil grubunun %46.7'sine uyumlu akraba dışı vericiden, %43.3'üne uyumlu kardeş vericiden ve %10'una haploidentik nakil uygulanmıştır. Hastalarla ilgili tıbbi değişkenler Tablo 6'da ayrıntılı olarak verilmiştir. Miyeloablatif ve miyeloablatif olmayan rejim uygulanan hastaların tanılarına göre değerlendirilmesi Tablo 7'de verilmiştir.

Hastaların tanıdan nakile kadar geçen ortalama süresi 21.9 aydır (7.9-60.1 ay). Hastaların kemik iliği transplantasyon ünitesinde ortalama yatış süresi 45.5 gündür (38.2-57 gün). Çalışmaya alınan 32 hastadan 10'u (%31.2) çeşitli nedenlerle çocuk yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) yatırılmıştır. Hastaların ÇYBÜ'nde ortalama yatış süresi 5 gündür (4-14,5 gün). Hastaların nakil sonrası gelişen komplikasyonları sıklık sırasına göre Tablo 8'de verilmiştir. Nakil sonrası izleminde hastaların %53.1'i okulda örgün eğitime devam ederken (n=17), %12.5'i evde eğitim görmekte (n=4) ve %34.4'ü ise eğitime devam etmemektedir (n=11).

Tablo 5: Hasta tanılarının sıklık sırasına göre değerlendirilmesi

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
B hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (B- ALL)	11	34.4
Talasemi Majör	5	15.6
T hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (T- ALL)	3	9.4
Hodgkin Lenfoma (HL)	3	9.4
Edinsel Aplastik anemi	2	6.3
Fanconi Aplastik Anemi	2	6.3
Kronik Miyeloid Lösemi (KML)	1	3.1
Juvenil Miyelomonositer Lösemi (JMML)	1	3.1
Nöroblastoma	1	3.1
Hemofagositik Lenfositosis (HLH)	1	3.1
Akut Miyeloblastik Lösemi (AML)	1	3.1
Orak Hücreli Anemi	1	3.1
Toplam	32	100

Tablo 6: Hastaların nakil özelliklerinin değerlendirilmesi

		Hasta sayısı (n)	%
Nakil tipi	Allojenik	30	93.7
	Otolog	2	6.3
	Toplam	32	100
Verici	MUD	14	46.7
	MSD	13	43.3
	Haplo identik	3	10
Hazırlık rejimi	Miyeloablative	26	81.2
	Miyeloablative olmayan	6	18.8
	Toplam	32	100
	TVI	4	12.5
GVHH profilaksisi	CSA, Mtx	23	76.7
	CSA	5	16.7
	Tac, MMF	2	6.7
	Toplam	30	100
Kortikosteroid kullanımı	15 gün - 3 ay	5	26.3
	>3 ay	14	73.7
	Toplam	19	100
Akut GVHH	Evre 1-2	13	72.2
	Evre 3-4	5	27.8
	Toplam	18	100
Kronik GVHH	Evre 1-2	12	80
	Evre 3-4	3	20
	Toplam	15	100

(MSD : matched sibling donor, MUD : matched unrelated donor, TVI : total vücut ışınlaması, GVHH: graft versus host hastalığı, CSA: siklosporin, Mtx : metotreksat, MMF : mikofenolat mofetil)

Tablo 7: Miyeloablatif ve Miyeloablatif olmayan rejim uygulanan hastaların tanılarına göre değerlendirilmesi

Miyeloablatif rejim uygulananlar (n=26)	Miyeloablatif olmayan rejim uygulananlar (n=6)
B-ALL (n=11)	Hodgkin lenfoma (n=2)
Talasemi (n=5)	Fanconi aplastik anemisi (n=2)
T-ALL (n=3)	Edinsel aplastik anemi (n=2)
Hodgkin lenfoma (n=1)	
AML (n=1)	
KML (n=1)	
JMML (n=1)	
HLH (n=1)	
Orak hücreli anemi (n=1)	
Nöroblastom (n=1)	

(ALL:akut lenfoblastik lösemi, AML: akut miyeloid lösemi, KML: kronik miyeloid lösemi, JMML: juvenil miyelomonositer lösemi, HLH: hemofagositik lenfositosisizoz,)

Tablo 8:Nakil sonrası görülen komplikasyonların sıklık sırasına göre dağılımı

	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Akut GVHH	18	56.3
Kronik GVHH	15	46.9
Mukozit (şiddetli; evre III-IV)	11	34.4
Sepsis (yoğun bakıma yatış gerektiren)	9	28.1
Avasküler nekroz	9	28.1
Kuru göz	8	25
Hemorajik sistit	8	25
Cushingoid	8	25
Akut böbrek hasarı	6	18.8
Bronşiolitis Obliterans	6	18.8
Hiperglisemi / DM	6	18.8
Hipertansif retinopati	4	12.5
Hipotirodi	3	9.4
Katarakt	3	9.4
Oral GVHH	2	6.3
Konvulziyon	2	6.3
Veno okluzif hastalık	2	6.3
Nöropati	2	6.3
İnterstisyel pnömoni	2	6.3
Hipergonadotropik hipogonadizm	1	3.1
Otoimmün hepatit	1	3.1
Kriptojenik organize pnömoni	1	3.1
Fungus topu içeren akciğer apsesi	1	3.1
Myopati	1	3.1

(GVHH: graft versus host hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus)

Hematopoetik kök hücre nakli uygulanan hastaların %62.5'inde (n=20) GVHH gelişmiştir. Hastaların %56.3'ünde akut GVHH (n=18), %46.9'unda kronik GVHH (n=15) gelişmiştir. Akut ve ardından kronik GVHH gelişen olgu sayısının 11 olduğu görülmüştür. Akut / Kronik GVHH gelişen hastaların organ tutulumlarına göre değerlendirilmesi Tablo 9'da verilmiştir. GVHH nedeniyle 19 hastaya kortikosteroid tedavisi başlanmış olup, hastaların ortanca kortikosteroid aldığı süre 300 gündür (70 - 480 gün). Olguların %73.7'sinin kortikosteroid kullanım süresi 3 aydan fazla olduğu görülmüştür.

Tablo 9: Akut ve kronik GVHH gelişen hastaların organ tutulumuna göre değerlendirilmesi

	Hasta sayısı (n)	Yüzdesi (%)
Akut GVHH		
Cilt	9	50
Gastrointestinal sistem (GIS)	2	11.1
Karaciğer (KC)	1	5.6
Cilt + GIS	4	22.2
Cilt + KC	1	5.6
Cilt + KC +GIS	1	5.6
Toplam	18	100
Kronik GVHH		
Cilt	9	60
Gastrointestinal sistem	2	13.3
Karaciğer	2	13.3
Cilt + KC	1	6.7
KC + GIS	1	6.7
Toplam	15	100

6.1 Hasta ve kontrol gruplarının yaşam kalitesi puanlarının çocuk ve ebeveyn bildirimine göre karşılaştırılması

Çocukların bildirdiği yaşam kalitesi puanları gruplar arasında karşılaştırıldığında; toplam ve psikososyal yaşam kalitesi puanlarının hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.001$) düşük olduğu gözlenmiştir. Alt ölçeklerden ise fiziksel ve sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanlarının yine hasta grubunda anlamlı olarak ($p<0.001$) düşük olduğu saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında duygusal işlevsellik ve okulda yaşam kalitesi puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da, hasta grupta puanların kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 10).

Ebeveynlerin çocukları için bildirdiği yaşam kalitesi gruplar arasında karşılaştırıldığında; çocuk bildiriminde olduğu gibi toplam ve psikososyal yaşam kalitesi puanlarının hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede ($p<0.001$) düşük olduğu gözlenmiştir. Alt ölçeklere bakıldığında da fiziksel, duygusal, sosyal işlevsellik ve okulda yaşam kalitesi puanlarının hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Çocuk ve ebeveyn bildirimine göre hasta ve kontrol gruplarının yaşam kalite puanları karşılaştırması

Çocuk bildirimi	Grup	n	Ortalama	SD ± 2	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Hasta	32	53.71	23.45	<0.001
	Kontrol	87	85.38	12.65	
Psikososyal yaşam kalitesi	Hasta	32	70.65	14.96	<0.001
	Kontrol	87	83.42	10.86	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Hasta	32	70.62	20.97	0.09
	Kontrol	87	76.83	16.79	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Hasta	32	68.43	23.90	<0.001
	Kontrol	87	94.13	8.89	
Okulda yaşam kalitesi	Hasta	17	75.00	23.84	0.36
	Kontrol	87	79.31	16.39	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	Hasta	32	65.54	15.26	<0.001
	Kontrol	87	83.91	10.30	
Ebeveyn bildirimi	Grup	n	Ortalama	SD ± 2	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Hasta	32	52.53	24.82	<0.001
	Kontrol	87	84.15	14.33	
Psikososyal yaşam kalitesi	Hasta	32	60.04	13.97	<0.001
	Kontrol	87	81.70	12.97	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Hasta	32	64.43	19.66	0.003
	Kontrol	87	75.74	17.82	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Hasta	32	54.37	26.38	<0.001
	Kontrol	87	91.72	12.36	
Okulda yaşam kalitesi	Hasta	17	63.52	23.03	0.007
	Kontrol	87	77.64	18.64	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	Hasta	32	57.90	14.06	<0.001
	Kontrol	87	82.31	12.10	

6.2 Hasta ve kontrol gruplarında çocukların bildirdiği yaşam kalitesi puanlarının yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Çocuklar 8-12 yaş ve 13-18 yaş olmak üzere iki gruba ayrıldıktan sonra hasta ve kontrol grubunun yaşam kalitesi puanları karşılaştırılmıştır.

8-12 yaş aralığındaki hasta ve sağlıklı çocukların sosyal, duygusal işlevsellik ve okulla ilgili yaşam kalitesi puanları arasında anlamlı fark saptanmazken; hasta grubun genel, fiziksel ve psikososyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanların sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 11).

13-18 yaş aralığındaki hasta ve sağlıklı adolesanların duygusal işlevsellik ve okulla ilgili yaşam kalitesi puanları arasında anlamlı fark saptanmazken; hasta grubun genel, fiziksel, sosyal ve psikososyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanlarının sağlıklı gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 11).

Hasta gruptaki adolesanların sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanlarının sağlıklı yaşlılarına göre anlamlı olarak düşük olduğu görülürken, küçük yaş grubundaki hasta çocuklar ile sağlıklı yaşlılarının sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanları arasında farklılık görülmemiştir.

Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarında çocukların bildirdiği yaşam kalite puanlarının yaşa göre karşılaştırılması

8-12 yaş	Grup	n	Ortanca (25-75 p)	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	hasta	15	62.50 (21.87-81.25)	0.003
	kontrol	33	90.62 (81.25-96.28)	
Psikososyal yaşam kalitesi	hasta	15	67.50 (53.33-83.33)	0.03
	kontrol	33	90.00 (80.83-95.00)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	hasta	15	70.00 (50.00-75.00)	0.055
	kontrol	33	80.00 (65.00-92.50)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	hasta	15	70.00 (55.00-100)	0.1
	kontrol	33	100 (90.00-100)	
Okulda yaşam kalitesi	hasta	10	82.50 (48.75-91.25)	0.6
	kontrol	33	90.00 (85.00-95.00)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	hasta	15	65.00 (50.62-83.12)	0.013
	kontrol	33	89.84 (82.65-93.67)	
13-18 yaş	Grup	N	Ortanca (25-75 p)	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	hasta	17	53.12 (32.81-65.62)	0.002
	kontrol	54	87.50 (74.21-93.75)	
Psikososyal yaşam kalitesi	hasta	17	70.00 (65.00-79.58)	0.03
	kontrol	54	82.50 (71.66-88.75)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	hasta	17	75.00 (60.00-92.50)	0.6
	kontrol	54	80.00 (63.75-90.00)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	hasta	17	70.00 (40.00-87.50)	0.006
	kontrol	54	100 (90.00-100)	
Okulda yaşam kalitesi	hasta	7	90.00 (65.00-95.00)	0.9
	kontrol	54	75.00 (60.00-86.25)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	hasta	17	62.28 (59.27-70.85)	<0.001
	kontrol	54	82.5776.25-89.68)	

6.3 Hasta grubunda yaş ile yaşam kalitesi puanları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Hasta grupta çocuk bildirimine göre, 8-12 yaş aralığındaki çocukların ve 13-18 yaş aralığındaki adolesanların genel yaşam kalitesi puanları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 12). Ancak istatistiksel anlamlı bir fark olmasa da fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi skorlarının 13-18 yaş grubunda daha düşük, okulla ilgili yaşam kalitesi skorlarının ise 8-12 yaş grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır. Aynı parametreler ebeveyn bildirimine göre karşılaştırıldığında yine yaş grupları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tablo 12: Hasta grubunda çocuk bildirimine göre yaş gruplarının yaşam kalitelerinin karşılaştırılması

	Grup	n	Ortanca (25-75 p)	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	8-12 yaş	15	62.50 (21.87-81.25)	0.4
	13-18 yaş	17	53.12 (32).81-65.62	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	8-12 yaş	15	70.00 (50.00-75.00)	0.5
	13-18 yaş	17	75.00 (60.00-92.50)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	8-12 yaş	15	70.00 (55.00-100)	0.5
	13-18 yaş	17	70.00 (40.00-87.50)	
Okulda yaşam kalitesi	8-12 yaş	10	82.50 (48.75-91.25)	0.8
	13-18 yaş	7	90.00 (65.00-95.00)	
Psikososyal yaşam kalitesi	8-12 yaş	15	67.50 (53.33-83.33)	0.7
	13-18 yaş	17	70.00 (65.00-79.58)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	8-12 yaş	15	65.00 (50.62-83.12)	1.0
	13-18 yaş	17	63.28 (59.27-70.85)	

6.4 Kontrol grubunda ‘yaşın’ yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi

Kontrol grubunda çocuk bildirimine göre, 8-12 yaş aralığındaki çocukların ve 12 yaşından büyük adolesanların yaşam kalitesi puanları karşılaştırıldığında, okulla ilgili, psikososyal ve genel yaşam kalitesi skorlarının 8-12 yaş aralığındaki çocuklarda anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak 13-18 yaş grubundaki sağlıklı çocukların okulla ilgili yaşam kalitesi algılarının 8-12 yaş grubuna göre daha kötü olduğu görülmüştür (Tablo 13).

Tablo 13: Kontrol grubunda çocukların bildirimine göre yaş gruplarının yaşam kalitelerinin karşılaştırılması

	Grup	n	Ortanca (25-75 p)	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	8-12 yaş	33	90.62 (81.25-96.87)	0.3
	13-18 yaş	54	87.50 (74.21-93.75)	
Psikososyal yaşam kalitesi	8-12 yaş	33	90.00 (80.83-95.00)	0.01
	13-18 yaş	54	82.50 (71.66-88.75)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	8-12 yaş	33	80.00 (65.00-92.50)	0.4
	13-18 yaş	54	80.00 (63.75-90.00)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	8-12 yaş	33	100 (90.00-100)	0.8
	13-18 yaş	54	100 (90.00-100)	
Okulda yaşam kalitesi	8-12 yaş	33	90.00 (85.00-95.00)	0.000
	13-18 yaş	54	75.00 (60.00-95.00)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	8-12 yaş	33	89.84 (82.65-93.67)	0.01
	13-18 yaş	54	82.57 (76.25-89.68)	

6.5 Hasta ve kontrol gruplarında yaşam kalitesi puanlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

Hasta grupta cinsiyet ile yaşam kalitesi puanları arasındaki ilişki incelendiğinde, çocuk bildirimle elde edilen puanlardan sadece sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanının kızlarda erkeklere göre anlamlı derecede ($p=0.049$) düşük olduğu (ortanca değer sırasıyla 60.00, 80.00) görülmüştür. Ebeveyn bildirimine göre de yaşam kalitesi puanları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. (Tablo 14)

Kontrol grubunda çocuk bildirimine göre yaşam kalitesi puanları kızlar ve erkekler arasında fark göstermezken ebeveyn bildirimlerinde fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanının erkeklerde anlamlı derecede ($p=0.003$) yüksek olduğu belirlenmiştir (ortanca değer sırasıyla; 82.81, 90.62). Diğer ebeveyn bildirim puanları açısından kız ve erkek çocuklar arasında fark bulunamamıştır (Tablo 15).

Hasta ve kontrol grubunun yaşam kalite puanları cinsiyete göre analiz edildiğinde, fiziksel ve sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanlarının anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür. İleri analizde hasta ve sağlıklı grup arasındaki sosyal ve psikososyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanlarındaki anlamlı farkın kız cinsiyetten kaynaklandığı görülmüştür. Hasta gruptaki kızların sosyal ve psikososyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanlarının sağlıklı gruptaki kızlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. (Tablo 16, Tablo 17)

Tablo 14: Hasta grupta çocuk ve ebeveynlerinin bildirdiği yaşam kalitesi puanlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

	Grup	n	Ortanca (25-75 p)	p
Çocuk bildirimi				
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	kız	14	50.00 (24.21-65.62)	0.1
	erkek	18	62.50 (42.18-81.25)	
Psikososyal yaşam kalitesi	kız	14	65.00 (60.00-75.00)	0.2
	erkek	18	75.00 (63.33-83.33)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	kız	14	57.50 (57.50-91.25)	0.5
	erkek	18	51.20 (51.25-80.00)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	kız	14	60.00 (40.00-80.00)	0.049
	erkek	18	80.00 (58.75-100)	
Okulda yaşam kalitesi	kız	5	90.00 (55.00-97.50)	0.5
	erkek	12	82.50 (53.75-90.00)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	kız	14	61.40 (51.40-66.21)	0.1
	erkek	18	67.80 (57.65-82.89)	
Ebeveyn bildirimi				
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	kız	14	50.00 (30.46-68.75)	0.6
	erkek	18	51.56 (30.46-77.34)	
Psikososyal yaşam kalitesi	kız	14	48.33 (46.45-68.12)	0.3
	erkek	18	61.66 (52.91-74.66)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	kız	14	50.00 (45.00-78.75)	0.5
	erkek	18	60.00 (55.00-72.50)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	kız	14	40.00 (20.00-76.25)	0.2
	erkek	18	65.00 (35.00-80.00)	
Okulda yaşam kalitesi	kız	5	45.00 (35.00-85.00)	0.4
	erkek	12	75.00 (48.75-83.75)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	kız	14	50.31 (44.77-63.00)	0.2
	erkek	18	63.37 (51.67-71.99)	

Tablo 15: : Kontrol grubunda çocuk ve ebeveynlerinin bildirdiği yaşam kalite puanlarının cinsiyete göre karşılaştırılması

	Grup	n	Ortanca (25-75 p)	p
Çocuk bildirimi				
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	kız	54	87.50 (77.34-94.53)	0.3
	erkek	33	90.62 (81.25-93.75)	
Psikososyal yaşam kalitesi	kız	54	85.00 (78.33-91.66)	0.8
	erkek	33	81.66 (75.00-92.50)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	kız	54	80.00 (60.00-90.00)	0.4
	erkek	33	80.00 (67.50-92.50)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	kız	54	100.00 (93.75-100.0)	0.4
	erkek	33	95.00 (90.00-100.0)	
Okulda yaşam kalitesi	kız	54	85.00 (70.00-90.00)	0.7
	erkek	33	85.00 (65.00-90.00)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	kız	54	85.00 (79.41-92.22)	0.9
	erkek	33	84.68 (77.89-90.70)	
Ebeveyn bildirimi				
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	kız	54	82.81 (68.75-93.75)	0.003
	erkek	33	90.62 (84.37-98.43)	
Psikososyal yaşam kalitesi	kız	54	85.00 (70.00-91.66)	0.5
	erkek	33	86.66 (71.66-92.50)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	kız	54	75.00 (65.00-91.25)	0.6
	erkek	33	75.00 (70.00-90.00)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	kız	54	95.00 (80.00-100.0)	0.2
	erkek	33	100.0 (90.00-100.0)	
Okulda yaşam kalitesi	kız	54	80.00 (65.00-90.00)	0.6
	erkek	33	85.00 (67.50-95.00)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	kız	54	83.20 (69.33-91.99)	0.1
	erkek	33	85.93 (76.87-93.04)	

Tablo 16: Çocukların kendi bildirimleriyle elde edilen yaşam kalitesi puanlarının cinsiyet ve hastalık varlığına göre gruplanarak karşılaştırılması

	Cinsiyet	Grup / (n)	Ortanca (25-75p)	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	K	Hasta (14)	50.00 (24.21-65.62)	<0.001
		Sağlıklı (54)	87.50 (77.34-94.53)	
	E	Hasta (18)	62.50 (42.18-81.25)	
		Sağlıklı (33)	90.62 (81.25-93.75)	
Psikososyal yaşam kalitesi	K	Hasta (14)	48.33 (46.45-68.12)	<0.001
		Sağlıklı (54)	85.00 (78.33-91.66)	
	E	Hasta (18)	75.00 (63.33-83.33)	
		Sağlıklı (33)	81.66 (75.00-92.50)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	K	Hasta (14)	57.50 (57.50-91.25)	0.3
		Sağlıklı (54)	80.00 (60.00-90.00)	
	E	Hasta (18)	51.20 (51.25-80.00)	
		Sağlıklı (33)	80.00 (67.50-92.50)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	K	Hasta (14)	60.00 (40.00-80.00)	<0.001
		Sağlıklı (54)	100.0 (93.75-100)	
	E	Hasta (18)	80.00 (58.75-100)	
		Sağlıklı (33)	95.00 (90.00-100)	
Okulda yaşam kalitesi	K	Hasta (5)	90.00 (55.00-97.50)	0.8
		Sağlıklı (54)	85.00 (70.00-90.00)	
	E	Hasta (12)	75.00 (48.75-83.75)	
		Sağlıklı (33)	85.00 (65.00-90.00)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	K	Hasta (14)	61.40 (51.40-66.21)	<0.001
		Sağlıklı (54)	85.00 (79.41-92.22)	
	E	Hasta (18)	67.80 (57.65-82.89)	
		Sağlıklı (33)	84.68 (77.89-90.70)	

Tablo 17: Ebeveyn bildirimleriyle elde edilen çocuk yaşam kalitesi puanlarının cinsiyet ve hastalık varlığına göre gruplanarak karşılaştırılması

	Cinsiyet	Grup (n)	Ortanca (25-75p)	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	K	Hasta (14)	50.00 (30.46-68.75)	<0.001
		Sağlıklı (54)	82.81 (68.75-93.75)	
	E	Hasta (18)	51.56 (30.46-77.34)	
		Sağlıklı (33)	90.62 (84.37-98.43)	
Psikososyal yaşam kalitesi	K	Hasta (14)	48.33 (46.45-68.12)	<0.001
		Sağlıklı (54)	85.00 (70.00-91.66)	
	E	Hasta (18)	61.66 (52.91-74.66)	
		Sağlıklı (33)	86.66 (71.66-92.50)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	K	Hasta (14)	50.00 (45.00-78.75)	0.03
		Sağlıklı (54)	75.00 (65.00-91.25)	
	E	Hasta (18)	60.00 (55.00-72.50)	
		Sağlıklı (33)	75.00 (70.00-90.00)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	K	Hasta (14)	40.00 (20.00-76.25)	<0.001
		Sağlıklı (54)	95.00 (80.00-100)	
	E	Hasta (18)	65.00 (35.00-80.00)	
		Sağlıklı (33)	100.0 (90.00-100)	
Okulda yaşam kalitesi	K	Hasta (14)	45.00 (35.00-85.00)	0.1
		Sağlıklı (54)	80.00 (65.00-90.00)	
	E	Hasta (18)	75.00 (48.75-83.75)	
		Sağlıklı (33)	85.00 (67.50-95.00)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	K	Hasta (14)	50.31 (44.77-63.00)	<0.001
		Sağlıklı (54)	83.20 (69.33-91.99)	
	E	Hasta (18)	63.37 (51.67-71.99)	
		Sağlıklı (33)	85.93(76.87-93.04)	

6.6 Hasta grupta çocuk ve ebeveyn bildiriyle elde edilen yaşam kalitesi puanlarının onkolojik ve onkolojik olmayan hastalıklara göre karşılaştırılması

Onkolojik ve onkolojik olmayan sebeplerle hematopoetik kök hücre nakli uygulanan hastaların yaşam kalite puanları çocuk bildirimine göre karşılaştırıldığında onkolojik sebeplerle nakil olan grubun sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalite puanlarının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 18). Ebeveyn bildirimine göre ise sosyal işlevsellikle ilgili ve psikososyal yaşam kalitesi puanlarının yine onkolojik nedenlerle nakil olan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 19).

Tablo 18: Çocuk bildiriyle elde edilen yaşam kalitesi puanlarının onkolojik ve onkolojik olmayan hastalıklara göre karşılaştırılması

	Grup	n	Ortanca (25-75 p)	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Onkolojik	21	53.12 (32.81-67.18)	0.5
	Onkolojik olmayan	11	65.62 (31.25-78.12)	
Psikososyal yaşam kalitesi	Onkolojik	21	75.00 (65.00-82.50)	0.1
	Onkolojik olmayan	11	65.00 (51.66-75.00)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Onkolojik	21	70.00 (57.50-77.50)	0.4
	Onkolojik olmayan	11	75.00 (50.00-95.00)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Onkolojik	21	80.00 (60.00-97.50)	0.02
	Onkolojik olmayan	11	55.00 (40.00-65.00)	
Okulda yaşam kalitesi	Onkolojik	12	82.50 (66.25-90.00)	0.7
	Onkolojik olmayan	5	90.00 (45.00-97.50)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	Onkolojik	21	66.56 (54.16-81.25)	0.5
	Onkolojik olmayan	11	62.08 (57.70-67.91)	

Tablo 19: Ebeveyn bildiriyle elde edilen yaşam kalitesi puanlarının nakil endikasyonlarına göre karşılaştırılması

	Grup	n	Ortanca (25-75 p)	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Onkolojik	21	46.87 (28.12-76.56)	0.2
	Onkolojik olmayan	11	62.50 (50.00-68.75)	
Psikososyal yaşam kalitesi	Onkolojik	21	65.00 (55.00-77.00)	0.007
	Onkolojik olmayan	11	57.50 (40.00-60.00)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Onkolojik	21	65.00 (57.50-75.00)	0.3
	Onkolojik olmayan	11	55.00 (40.00-80.00)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Onkolojik	21	70.00 (30.00-80.00)	0.04
	Onkolojik olmayan	11	40.00 (20.00-55.00)	
Okulda yaşam kalitesi	Onkolojik	12	75.00 (48.75-83.75)	0.1
	Onkolojik olmayan	5	40.00 (35.00-77.50)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	Onkolojik	21	61.00 (46.25-72.73)	0.2
	Onkolojik olmayan	11	57.18 (46.25-61.25)	

6.7 Hematopoetik kök hücre nakli tipinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Hastalar allojenik (n=30) ve otolog (n=2) nakil olmalarına göre iki gruba ayrılarak yaşam kalitesi puanları arasında karşılaştırma yapılması planlanmış ancak otolog gruptaki hasta sayısı çok az olduğu için karşılaştırma yapılmamıştır.

6.8 Nakil sayısına göre hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi

Hasta grupta bir defa hematopoetik kök hücre nakli yapılanlar (n=29) ile birden fazla nakil yapılan hastaların (n=3) yaşam kalitesi ölçümleri karşılaştırılmıştır. Çocuk bildirimine göre değerlendirildiğinde her iki grubun yaşam kalitesi puanları arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. (Tablo 20)

Ebeveyn bildirimine göre değerlendirildiğinde birden fazla nakil uygulanan hastaların sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitelerinin bir defa nakil olan hastalara göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. (Tablo 21)

Tablo 20: Çocuk bildirimine göre nakil sayısı ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Grup	n	Ortanca	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	İlk defa nakil olanlar	29	56.25	1
	İkinci defa nakil olanlar	3	50.00	
Psikososyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	İlk defa nakil olanlar	29	70.00	0.9
	İkinci defa nakil olanlar	3	65.00	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	İlk defa nakil olanlar	29	70.00	0.07
	İkinci defa nakil olanlar	3	90.00	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	İlk defa nakil olanlar	29	70.00	0.5
	İkinci defa nakil olanlar	3	40.00	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	İlk defa nakil olanlar	29	65.00	0.9
	İkinci defa nakil olanlar	3	56.00	

Tablo 21: Ebeveyn bildirimine göre nakil sayısı ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Grup	n	Ortanca	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	İlk defa nakil olanlar	29	56.25	0.1
	İkinci defa nakil olanlar	3	37.50	
Psikososyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	İlk defa nakil olanlar	29	60.00	0.4
	İkinci defa nakil olanlar	3	55.00	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	İlk defa nakil olanlar	29	60.00	0.07
	İkinci defa nakil olanlar	3	80.00	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	İlk defa nakil olanlar	29	70.00	0.01
	İkinci defa nakil olanlar	3	20.00	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	İlk defa nakil olanlar	29	61.00	0.1
	İkinci defa nakil olanlar	3	45.00	

6.9 Kullanılan hazırlık rejiminin yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Uygulanan hazırlık rejimine göre iki gruba ayrılan hastaların yaşam kaliteleri çocuk bildirimine göre karşılaştırıldığında, sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanlarının miyelo ablatif tedavi uygulanan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). (Tablo 22)

Ebeveyn bildirimine göre karşılaştırıldığında ise sosyal işlevsellikle ilgili, psikososyal ve toplam yaşam kalitesi puanlarının miyelo ablatif tedavi uygulanan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). (Tablo 23)

Tablo 22: Kullanılan hazırlık rejimine göre çocukların bildirdiği yaşam kalite puanları

	Grup	n	Ortanca (25-75 p)	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Miyeloablatif	26	59.37 (36.71-78.90)	0.13
	Miyeloablatif olmayan	6	40.62 (21.87-58.59)	
Psikososyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Miyeloablatif	26	72.50 (63.75-82.00)	0.1
	Miyeloablatif olmayan	6	62.50 (57.50-69.37)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Miyeloablatif	26	70.00 (53.75-80.00)	0.2
	Miyeloablatif olmayan	6	85.00 (66.25-92.50)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Miyeloablatif	26	75.00 (58.75-96.25)	0.01
	Miyeloablatif olmayan	6	40.00 (35.00-65.00)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	Miyeloablatif	26	67.13 (57.65-80.46)	0.06
	Miyeloablatif olmayan	6	58.85 (48.90-62.81)	

Tablo 23: Kullanılan hazırlık rejimine göre ebeveynlerin bildirdiği yaşam kalite puanları

	Grup	n	Ortanca (25-75 p)	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Miyeloablatif	26	50.00 (31.75-75.00)	0.5
	Miyeloablatif olmayan	6	50.00 (22.65-68.75)	
Psikososyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Miyeloablatif	26	61.66 (56.87-76.66)	0.005
	Miyeloablatif olmayan	6	47.08 (38.75-55.62)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Miyeloablatif	26	65.00 (53.75-76.75)	0.7
	Miyeloablatif olmayan	6	65.00 (37.50-78.75)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Miyeloablatif	26	65.00 (35.00-80.00)	0.049
	Miyeloablatif olmayan	6	40.00 (20.00-41.25)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	Miyeloablatif	26	61.12 (51.60-70.19)	0.02
	Miyeloablatif olmayan	6	85.9340.97-53.28)	

6.10 Çocuk yoğun bakım ünitesine yatışı olan hasta grubunun çocuk bildirimiyile elde edilen yaşam kalitesi puanlarının yoğun bakım ihtiyacı olmayan hasta grubu ile karşılaştırılması

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası çeşitli sebeplerle çocuk yoğun bakım ünitesine yatışı olan hastaların (n=10) yaşam kalitesi puanları yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalar (n=22) ile karşılaştırıldığında, yoğun bakım yatışı olan hastaların fiziksel işlevsellikle ilgili ve toplam yaşam kalitesi puanlarının anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir (p<0.05). İstatiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da okulda yaşam kalitesi, duygusal ve sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi skorlarının yoğun bakım yatışı olan grupta daha kötü olduğu görülmüştür (Tablo 24).

Tablo 24: Çocuk yoğun bakım ünitesinde yatmış olan hastaların (grup 1) yaşam kalitesinin yoğun bakım ihtiyacı olmayan hastalar (grup 2) ile karşılaştırılması

		n	Ortanca (25-75 p)	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Grup 1	10	23.43 (15.62-65.62)	0.01
	Grup 2	22	59.37 (50.00-78.90)	
Psikososyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Grup 1	10	65.00 (51.25-76.66)	0.09
	Grup 2	22	72.50 (63.75-83.33)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Grup 1	10	62.50 (47.50-91.25)	0.5
	Grup 2	22	65.00 (60.00-91.25)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	Grup 1	10	67.50 (40.00-80.00)	0.2
	Grup 2	22	75.00 (40.00-100)	
Okulda yaşam kalitesi	Grup 1	5	50.00 (30.00-90.00)	0.1
	Grup 2	12	90.00 (70.00-95.00)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	Grup 1	10	51.14 (43.32-67.96)	0.01
	Grup 2	22	67.13 (60.23-82.89)	

6.11 Graft versus host hastalığının yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi

Graft versus host hastalığı olan ve olmayan çocukların bildirdiği yaşam kalitesi puanları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Akut ve kronik GVHH olan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de hem çocuk hem de ebeveyn bildirimine göre yaşam kalitesi puanları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 25).

Tablo 25: Graft versus host hastalığının göre yaşam kalitesi üzerindeki etkisi (çocuk bildirim)

	GVHH	n	Ortanca (25-75 p)	p
Fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	var	20	54.68 (26.5-68.75)	0.5
	yok	12	57.81 (45.31-80.46)	
Duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	var	20	67.50 (51.25-95.00)	0.8
	yok	12	75.00 (66.25-78.75)	
Sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi	var	20	70.00 (45.00-88.75)	1
	yok	12	70.00 (40.00-97.5)	
Okulda yaşam kalitesi	var	10	80.00 (58.75-91.25)	1
	yok	7	90.50 (50.00-95.00)	
Psikososyal yaşam kalitesi	var	20	67.50 (61.25-76.87)	0.7
	yok	12	75.83 (55.00-82.95)	
Toplam sağlık ilişkili yaşam kalitesi	var	20	62.68 (53.12-70.88)	0.5
	yok	12	67.42 (56.92-83.04)	

6.12 Hastaların nakil sonrası izlem süresi ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Hastaların nakil sonrası izlem süresi incelendiğinde 3 ay ile 55 ay arasında değiştiği, ortanca izlem süresinin 23 ay (11-38.6 ay) olduğu görülmüştür. Nakil sonrası takip süresi olguların %25'inde 1 yıldan az iken, %75'inde 1 yıldan fazla olduğu belirlenmiştir. Ebeveyn ve çocuk bildirimine göre, nakil sonrası izlem süresi bir yıldan kısa ve bir yıldan uzun olan hasta gruplarının yaşam kalitesi puanları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

6.13 Çocuk ve ebeveynin çocuk için bildirdiği yaşam kalitesi ölçümleri arasındaki korelasyon

Çocuğun yaşam kalitesi puanlarının birbiriyle ilişkisi Pearson korelasyon yöntemiyle incelenmiştir. Korelasyon katsayılarının (r), hasta grubunda 0.35 ile 0.70 arasında, kontrol grubunda 0.36 ile 0.82 arasında değiştiği görülmüştür. Sonuçta her iki grupta çocuk ve ebeveyn cevapları arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon saptanmıştır. Hasta grubunda ebeveyn ve çocuk puanları arasındaki bağıntı incelendiğinde fiziksel ve sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanları arasında pozitif yönde anlamlı derecede zayıf bir korelasyon (sırasıyla, $r^2=0.36$ ve 0.35 , $p=0.038$ ve 0.049), duygusal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanları arasında pozitif yönde anlamlı derecede orta düzeyde korelasyon ($r^2=0.57$, $p=0.001$), okuldaki yaşam kalitesi puanları arasında da pozitif yönde anlamlı derecede, yüksek korelasyon ($r^2=0.7$, $p=0.002$) saptanmıştır. Kontrol grubunda ebeveyn ve çocuk puanları arasındaki bağıntı incelendiğinde fiziksel işlevsellik, duygusal işlevsellik ve okuldaki yaşam kalitesi puanları arasında pozitif yönde anlamlı derecede yüksek korelasyon (sırasıyla, $r^2=0.62$, 0.82 , 0.75 ; sırasıyla $p=0.00$, 0.00 , 0.00) saptanmış olup, sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanları arasında pozitif yönde anlamlı derecede zayıf korelasyon ($r^2=0.36$, $p=0.001$) saptanmıştır.

6.14 Yaş, tanıdan nakile geçen süre ve kortikosteroid tedavi süresi ile yaşam kalitesi ölçümleri arasındaki korelasyon

Tüm grupta 'yaş' ile yaşam kalitesi puanları arasındaki korelasyon incelendiğinde, çocuk ve ebeveynin değerlendirdiği ölçeklerde okul ilişkili yaşam kalite puanları açısından anlamlı derecede negatif korelasyon saptanmıştır. Gruplar ayrı ayrı analiz edildiğinde negatif korelasyonun sağlıklı gruptan kaynaklandığı görülmüştür, hasta grubunda yaş ile yaşam kalitesi puanı arasında korelasyon görülmemiştir. Hastaların tanıdan nakile kadar geçen ortalama süre ile toplam yaşam kalitesi skorları arasında korelasyon görülmemiştir ($r^2= -0.09$, $p:0.6$). Hastaların GVHH tedavisi için kortikosteroid tedavisi aldıkları ortalama süre ile toplam yaşam kalitesi skorları arasında korelasyon görülmemiştir ($r^2= -0.27$, $p:0.2$).

7. TARTIŞMA

Tıptaki gelişmeler HKHN ile ilişkili mortalitede azalma ve uzun vadeli sonuçlarda iyileşme sağlanmıştır, bununla birlikte bu yoğun tedavi kısa ve uzun vadeli morbiditeye sebep olmaktadır. HKHN'nin amacı sadece sağ kalım sağlamak değil aynı zamanda hastanın yaşam kalitesinin sürdürülmesidir (84). Günümüzde sağlık ilişkili yaşam kalitesi (HRQoL), hastaların bakım kalitesini arttırmaya yönelik klinik çalışmalarda giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Çalışmamızda HKHN uygulanmış çocukların yaşam kalitesi nakil sonrası dönemde değerlendirildiğinde; hastaların ve ebeveynlerinin genel, fiziksel ve psikososyal işlevselliklerini sağlıklı yaşlılarına göre kötü algıladıkları saptanmıştır. Duygusal işlevsellik ve okulla ilgili yaşam kalitesi puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasa da, hasta grubun puanlarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) malin hastalıklar, başka şekilde tedavi edilemeyen hematolojik, immünolojik veya metabolik kökenli hastalıklar için potansiyel hayat kurtarıcı tedavi sunar. HKHN uygulanan çocuklar ve adolesanlar için uzun süreli sağ kalım, beklenen bir sonuçtur. Nakil sonrası uzun süreli hayatta kalan popülasyonun artışı; hazırlık rejimleri, kronik immün baskılanma, GVHH toksisitesi gibi bir dizi kronik ve hasta fonksiyonlarını zayıflatıcı koşulun daha sıklıkla izlenmesine neden olmuştur (10).

Yüksek kronik hastalık yüküne sahip HKHN alıcılarının fonksiyonel bozukluk ve aktivite kısıtlamaları fiziksel yaşam kalitesini daha düşük değerlendirmelerine sebep olmaktadır (105). Çalışmalarda GVHH dahil olmak üzere istenmeyen fiziksel sekellerin ve geç yan etkilerin nakil sonrası yaşam kalitesini düşürdüğü gösterilmiştir (106,107). Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kurtulanlarda yapılan yaşam kalitesi çalışmasında, sağ kalanların çoğunda orta ve şiddetli yan etkiler olduğu, geç etkilerinin artışının fiziksel işlevsellikteki azalma ile ilişkili olduğu, fakat psikososyal işlevsellikle doğrudan bir ilişki olmadığı görülmüştür. Psikososyal işlevsellik hayatta kalanların kanser deneyiminin öznel yorumunu yansıtmaktadır. On sekiz yaşın altındaki hasta popülasyonu geç etkilerin uzun vadeli sonuçlarını tam olarak öngöremeyebilir, örneğin gonadal yetmezliğin tam etkisini çocuk sahibi olamadığı ya da ömür boyu hormon tedavisine ihtiyaç duyduğu yetişkin

döneme kadar anlayamayabilir (108). Hastalığın teşhisi ve tedavisi de çocuğun genel yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiye sahip olabileceğinden yaşam kalitesinin kötü olması sadece nakil sürecine atfedilmemelidir (109). Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen sebeplerin ötesinde, HKHN çoğu hasta için hastalısız sağ kalım sağlamış olsa bile, birçoğu nakil sonrasında yaşam kalitesinin hastalık öncesi standartlara ulaşmadığını düşünmektedir (110).

Mevcut literatür ve tıbbi modele dayanarak HKHN alıcılarında tıbbi değişkenlerin (onkolojik veya onkolojik olmayan hastalıklar, GVHH gibi komplikasyon varlığı, nakil tipi, tedavi rejimleri) demografik faktörlere (yaş, cinsiyet, etnik köken) göre yaşam kalitesinin zaman içindeki değişimi üzerinde daha güçlü bir etkiye sahip olacağı tahmin edilmektedir. Fakat prospektif bir çalışmada bu hipotezin aksine tıbbi değişkenlerin HKHN alıcılarının zaman içindeki yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı, demografik faktörlerin daha güçlü bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (111). Barrera ve ark. ise çalışmasında hastalık ve tedavi gibi tıbbi değişkenlerin hiçbirinin nakil sonrası dönemde fiziksel ve psikososyal yaşam kalitesi ile ilişkili olmadığını belirtmiştir (97).

Çok merkezli yapılan bir çalışmada HKHN'ni takip eden 12. ayda hastaların yaşam kalitesi karşılaştırılmış, allojenik transplantasyon uygulanan hastaların daha kötü yaşam kalitesi bildirdiği gözlenmiştir. Aynı çalışmada HKHN sırasında yaştan büyük olması ve ileri hastalık varlığı yaşam kalitesi için risk faktörü olarak tanımlanırken; tanı, tedavi (TVI, GVHH profilaksisi) ve komplikasyon (kronik GVHH) varlığı yaşam kalitesi risk faktörleri arasında görülmemiştir (112). Bizim çalışmamızda cinsiyet, yaş, tanı, uygulanan hazırlık rejimi ve nakil sonrası ÇYBÜ yatışının olması risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir. Tanımlanan risk faktörlerinin, HKHN uygulanan çocukların fiziksel ve psikososyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi algıları üzerinde etkili olduğu bulunmuştur.

Yaşam kalitesi, çocuğun öz bildirimini ile değerlendirilen öznel bulgulara dayanan, dinamik çok boyutlu bir yapıdır ve hastanın nasıl hissettiğini açıklayan semptomların aksine, bir hastanın ne yapıp yapamadığını ortaya koymaktadır. Sosyal ve psikolojik faktörlerin yaşam kalitesi üzerinde etkili olması nedeniyle bireysel semptomlardan farklıdır (113).

Yaşam kalitesi ölçeklerinde değerlendirmeyi yapan ebeveynin algıları çocuğun algılarından farklı olabilmektedir. Felder ve ark.'nın çalışmasında, değerlendirmelerin üçte birinde çocukların raporları yaşam kalitesi açısından ebeveyn raporlarına göre anlamlı derecede yüksek olup, puan seviyelerindeki farklılıklara rağmen çocuk ve ebeveyn raporları arasındaki uyumun iyi olduğu ortaya konmuştur (114). Bazı çalışmalarda yaşam kalitesi değerlendirmesi ebeveyn tarafından rapor edildiğinde çocukların öz değerlendirmelerine göre daha düşük puanlar elde edilmiştir. Bu farkın, hasta bir çocuğa bakmakta olan ebeveynin fiziksel ve duygusal yüklerinin bir yansıması olabileceği düşünülmüştür. Hastanede çocuklar ebeveynlerine göre klinik durumdaki değişimlerin daha az farkında olabilirler. Çocuk ve ebeveyn mevcut bilgiyi farklı şekilde değerlendirebilir. Ebeveynler mevcut işleyişi önceki işleyiş ile karşılaştırabilir. Tüm bunlar ebeveyn ve çocuklardan alınan raporların neden farklı olduğunu açıklamaktadır (115). Zanato ve ark.'nın bu konudaki çalışmasında; ebeveynlerin algısının aksine HKHN uygulanan çocuklar psikolojik sağlık açısından iyi olduklarını; ancak sağlıklı akranlarla karşılaştırıldığında somatik problemlerden daha fazla şikayetçi oldukları bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında çocuk öz bildirimlerinin, ebeveyn bildirimleri ile uyum gösterdiği saptanmıştır.

Hasta grubumuzun önemli bir kısmı İstanbul dışından tedavi ve HKHN için geldikleri için, evlerini taşımak zorunda kalmıştır. Annenin nakil döneminde ve nakil sonrası gelişen komplikasyonların tedavisi sürecinde hastaya uzun süre refakat etmesi, ailedeki diğer üyelerinin yaşamlarını etkilemektedir. Anne veya baba işinden ayrılmakta ve bu durum psikolojik ve ekonomik açıdan diğer kardeşlerin de yaşam kalitesini bozmaktadır. Uzun süren tedavi ve sonrasındaki nakil süreci tüm aile için ekonomik ve sosyal açıdan majör bir travma halini almaktadır. Ülkemizde Ankara Sami Ulus Çocuk Hastanesinde yapılan bir çalışmada aileye ve çocuğa psikososyal ve ekonomik destek sağlanması önerilmektedir (116). Dünyada bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmektedir (117).

Hematopoetik kök hücre nakli yapılmış hastaların fiziksel ve nörobilişsel açıdan sağlık ilişkili yaşam kalitesi sorunları Parsons ve ark. tarafından 2011’de ‘Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyon Sonrası Geç Etkiler Konferansı’nda gözden geçirilmiştir. Konferansta HKHN’ni takiben çocuklarda sağlık ilişkili yaşam kalitesi çalışmalarının, yetişkin nakil alıcıları üzerinde yapılan çalışmaların gerisinde kaldığı vurgulanmıştır. Bu durumun; pediatrik popülasyon için onaylanmış sınırlı sayıda anket olması, etkilenen hasta sayısının az olması, mortalite - organ toksisitesi gibi konuların yanında bu konuya daha az dikkatlerin çekilmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (118).

Pediatrik çalışmalarda, genel popülasyonda veya kronik hastalığı olan pediatrik popülasyonda kullanılmak üzere tasarlanan “Pediatric quality of life inventory 4.0 (PedsQL)”, “Child Health Questionnaire (CHQ)”, “Child Health Ratings Inventories (CHRIs)- General Health Module (CHRIs-General)” gibi genel sağlık ilişkili yaşam kalitesi ölçekleri kullanılmaktadır. Bu genel ölçeklerin çoğu çocukların fiziksel, duygusal, sosyal ve okul alanlarındaki işlevselliklerini değerlendirmektedir (92,119). Bu ölçekler HKHN sağ kalanları ve kansersiz bireyler gibi popülasyonlar arasında yaşam kalitesi karşılaştırılmasına izin verir. Literatürde kronik sağlık sorunlarına sahip çocukların yaşam kalitesinin yalnızca fiziksel işlevsellik açısından düşük olmadığını, aynı zamanda sağlıklı çocuklara kıyasla duygusal, sosyal ve okul işlevselliklerinin düşük olduğu gösterilmektedir (120).

Hastalığa özgü geliştirilen ölçekler sağlık koşullarının hastalığa spesifik yönlerini incelemektedir (121). Parson ve arkadaşları tarafından 2005’de hematopoetik kök hücre nakli uygulanmış çocuklara özel yaşam kalitesi anketi ‘Disease Specific Impairment Inventory-Hematopoietic Stem Cell Transplantation (DSII-HCT)’ geliştirilmiştir (101). Parson ve ark.’nın geliştirdiği HKHN’ye özgü ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması olmadığı için bizim çalışmamızda kullanılamamıştır. Halbuki HKHN’ye bağlı birçok sistemi farklı şekilde etkileyebilen özgül problemlerin (örneğin kronik GVHD) varlığı yaşam kalitesi açısından farklı problemlere yol açabilir.

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda yaşam kalitesini ele alan araştırmaların tasarımlarında farklılıklar göze çarpmaktadır. Pediatrik HKHN alıcıları üzerindeki çalışmaların çoğu kesitsel tasarlanmıştır. Pratikte hastaların nakil öncesi ve sonrası yaşam kalitelerinin değerlendirilme zamanlarının farklı olması, hasta grubun nakil endikasyonlarının ve nakil tiplerinin farklı olması, çalışma için kontrol gurubu bulunmasındaki zorluklarla karşı karşıya kalınmaktadır (122). Prospektif çalışmalar nakil hastaları ve kontrol grupları arasındaki farkların belirlenmesi ve alтта yatan hastalık, hazırlık tedavilerinin etkileri yerine nakil tecrübesinin değerlendirilmesi açısından avantaj sağlamaktadır. Ülkemizde her yıl 700'ü aşan sayıda pediatrik HKHN yapılmasına rağmen bu hastaların yaşam kalitesini inceleyen belli başlı bir çalışma yoktur. Bu çalışma, Türkiye'de HKHN uygulanan çocuklarda yaşam kalitesini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda hastalar kesitsel olarak değerlendirilmiş olup, hasta grubunun tanısı, nakil tipi, hazırlık rejimi, GVHH profilaksisi ve nakil tarihinden anket çalışmasının yapıldığı zamana kadar geçen takip süresi açısından heterojen olması yaşam kalitesine etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesini zorlaştırmıştır.

Son zamanlarda HKHN'ni izleyen 1-2 yılda yaşam kalitesini tanımlamak için enine kesitsel (longitudinal) çalışmalar yapılmaktadır (123). Enine kesitsel çalışmalar, sosyal sorunlar ve psikososyal desteğin araştırılması için daha güçlü bir metodolojiye sahiptir. Fakat bu tür çalışmaların tamamlanması için daha uzun zamana ihtiyaç duyulması, hastaların kısa takip aralıkları ile değerlendirilmesi gerekliliği ve nakil döneminde mortalitenin yüksek olması nedeniyle çalışmaya dahil edilenlerin zaman içinde çalışmadan çıkarılma oranlarının fazla olması prospektif planlanan çalışmaların dezavantajları arasındadır (124,125). Retrospektif değerlendirmeler ise zaman içinde uzak anlık görüntüleri temsil etmekte ve yaşam kalitesi iyi olanların kötü olanlara göre çalışmaya katılma isteklerinin farklı olması gibi sorunlar oluşturmaktadır (126).

Çeşitli onkolojik, immünolojik ve metabolik hastalıklar nedeniyle HKHN uygulanan 90 hastanın ebeveynlerinin dahil edildiği bir çalışmada, taburculuk anı ve sonrasında 4 farklı dönemde 'Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği' anketi uygulanarak, çocuklarının yaşam kalitesi ve aynı zamanda ailenin psikososyal işlevselliği de değerlendirilmiştir. Çalışmanın

sonucunda geçmiş araştırmalarla tutarlı olarak zaman içinde yaşam kalitesinde iyileşme görölmüştür. Genel puanlamadaki bu artışın fiziksel açıdan istatistiksel olarak anlamlı gelişmelerden kaynaklandığı görölmüştür. (114,127,128).

Literatürde HKHN uygulandıktan 6ay, 1yıl, 2yıl ve 3yıl sonraki yaşam kalitesi değerlendirmelerde bazal yaşam kalitesi puanına kıyasla orta ile büyük çapta devam eden iyileşmeler olduğu gösterilmektedir (84,114). Pediatrik HKHN sürecinde pek çok hastanın başlangıçta sağlık ilişkili yaşam kalitelerinin bozuk olduğu, erken nakil safhasında daha da kötüleşebildiği ve daha sonra iyileşme gösterip ve normal değerlere geri döndüğü gözlenmiştir (96). Başka bir çalışmada aynı şekilde çocukların yaşam kalitelerinin HKHN'ni takiben genel olarak kötü olduğu, ancak nakilden 4-6 ay sonrasında ve bazı yayınlara göre de 12 ay sonra iyileştiği bildirilmiştir (129).

Geçmişte yapılan çalışmalarda HKHN uygulanan hastalarda sağlıklı popölasyona göre genel sağlık (fiziksel duygusal ve sosyal işlevsellik) puanlarının düşük olduğu ortaya konmuştur (130). Çocukluk veya ergenlik döneminde HKHN uygulanan hastaların uzun vadeli sosyal ve davranışsal problemleri geliştirme riski olduğu öngörülmektedir (131). Çocuklar ve gençler; bilişsel, eğitimsel, algısal motor beceriler ve psikososyal açıdan hastalık ve tedavi süresince daha savunmasızdır (132). Hastalar, kemik iliği transplantasyon ünitesinde ve immün baskılanmaya bağlı takip eden birkaç aylık süre boyunca izolasyon altında tutularak, okuldan ve akranlarından uzak kalmaktadır ve bu dönemde tedavi etkisiyle fiziksel fonksiyonlarında düşüş gözlenmektedir. Fiziksel izolasyonun da depresif belirtileri arttırdığı belirtilmektedir. Hastalar hastaneden taburcu olduktan sonra, okul gibi sosyal faaliyetlerine geri döndüğünde duygusal sorunlar yaşayabilmektedir (109,133). İlerleyen dönemde akut veya kronik GVHH gibi komplikasyonların ortaya çıkması ile hastalar tekrar savunmasız kalmaktadırlar (86).

Literatürde sunulan veriler HKHN öncesi dönemde hastaların; belirsizlik, korku ve beklenen nakil zorlukları göz önüne alındığında duygusal açıdan oldukça stresli ve endişeli oldukları belirtilmiştir (115). Meyers ve ark. çalışmasında çocukların HKHN'den önce önemli düzeyde kaygı duyduklarını, ancak hastaneye yatış döneminde kaygı düzeyinin

belirgin olarak düştüğünü göstermiştir (134). Pot-meers ise çalışmasında çocukların %40'nın HKHN' den sonraki 6 ay boyunca kaygı, depresyon, akran izolasyonu ve saldırganlık gibi davranış problemlerinde önemli artış olduğunu göstermiştir (79). Davranışsal problemlerin özellikle okul gibi sosyal alandaki faaliyetlere uyum sağlama üzerine engel teşkil ettiği düşünülmektedir. Nakil sonrası hayatta kalanların çoğu okula devam etmelerini engelleyecek fonksiyonel kısıtlamalar olduğunu bildirmiştir (73). Hastaların bir kısmının da kontrollerde fiziksel olarak sağlıklı bulunmalarına rağmen düşük eğitim seviyelerine ulaştığı görülmektedir (135). Tüm bunlar göz önüne alındığında HKHN'nin alıcının fiziksel, duygusal ve sosyal işlevselliği üzerindeki etkisi göz ardı edilemeyecek düzeydedir. Uzun süreli hayatta kalanların yaşam kalitesi ise sağlıklı bireylerle karşılaştırılabilir düzeyde olmasına rağmen; uzun vadeli sekeller, fiziksel sosyal ve işlevsel fonksiyonlarda azalmaya yol açmaktadır (136).

Bir çalışmada, hastaların psikososyal işlevselliklerinin nakilden sonra 3 yıl içerisinde düzeldiği görülmüştür (137). Mc Quellan çalışmasında HKHN uygulanan hastaların % 43'ünde nakil sonrası ilk 1 yılda depresif semptomlar bildirdiğini göstermiştir (125). HKHN sağ kalanlarında travma sonrası stres bozukluğu (PTSB) üzerine yapılan bir çalışmada nakil sonrası 3. ayda çocukların %80'den fazlasında PTSB belirtilerinin olduğu saptanmıştır (138). Prieto ve ark.'nın çalışmasında, HKHN sağ kalanlarında psikiyatrik morbiditenin genel popülasyona oranla daha yüksek olması; eğitim seviyesinin düşük olması ve kız cinsiyet ile ilişkilendirilmiştir (139). Barrera ve ark.'nın çalışmasında nakilden 2 yıl sonra çocukların bilişsel ve eğitim açısından performanslarının iyi olmasını; nakil anında yaşın büyük olması, anne yaşının büyük olması ve annede depresyon belirtisi olmaması ile ilişkili bulunmuştur (140).

Çocukluk beden ve zihin arasındaki yakın ilişki ile karakterize edilen ve duygusal zorlukların somatik şikayetler yoluyla ifade edilmesinin muhtemel olduğu gelişimsel bir dönemi ifade eder. Öte yandan, ergenlik döneminde bedensel konular bu dönemin tipik olan fiziksel ve cinsel gelişim süreçleri göz önüne alındığında özel bir öneme sahiptir. Çocukluk ve ergenlik döneminde hastaya uygulanan her fiziksel müdahale psikolojik işlevlerde travmaya neden olabilmektedir, ayrıca ergenlik dönemde kanser teşhisi almak fiziksel, cinsel

olgunlaşma, kimliğin gelişimi, karar verme ve bağımsızlık kazanma gibi süreçleri etkilemektedir (103).

Yaşam kalitesi değerlendirmesi çocuğun hastalığı algısı ile ilgili olduğu için, farklı yaş grupları arasında yaşam kalitesi açısından fark görülebilmektedir, her hasta gelişim evresine özel referansla yorumlanmalıdır. Nakil sırasındaki yaşın yaşam kalitesi üzerine etkisi inceleyen bazı araştırmacılar yaşın artmasıyla birlikte çocuğun yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiğini söylerken (81,111,127,141) bazıları ise yaş ile yaşam kalitesi arasında ilişki bulamamıştır (106,135,142). Literatürde nakil sırasında çocuğun yaşının büyük olması, küçük yaştaki çocuklara göre daha fazla işlemsel kaygı duymaları ile ilişkilendirilmiştir (143).

Çalışmamızda hastalar yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, 8-12 ve 13-18 yaş gruplarındaki hastaların fiziksel işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi algılarının kontrol grubuna göre düşük olduğu gözlenmiştir. Ayrıca 13-18 yaş grubundaki hasta çocukların sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi algılarının sağlıklı yaşlılarına göre düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum büyük çocuk ve ergenlerin daha fazla iç götü sahibi olması ve nakil süreciyle ilgili zorluklara ilişkin kaygılarının günlük yaşamlarında daha fazla bozulmaya sebep olması ile açıklanabilir. Kontrol grubunda ise; okulla ilgili, psikososyal ve genel yaşam kalitesi algısının 13-18 yaş grubunda, 8-12 yaş grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Adolesanların okulla ilgili ve psikososyal yaşam kalitesi puanlarının düşük olması bu dönemi sorunlu bir şekilde yaşamaları ile açıklanabilir.

Brice ve ark.'nın çalışmasında nakil sonrası 6. ve 12. aylarda kızların fiziksel yaşam kalitesini erkeklere göre daha kötü raporladığını göstermiştir, araştırma hastanın cinsiyetinin sağlık durumunun kötü olduğu koşullarda bu duruma tepki verme biçimini etkilediği düşüncesini desteklemektedir (111). Kronik hastalığa sahip farklı tıbbi popülasyonlarda da cinsiyetin, ergen ve yetişkinlerin yaşam kalitesini algılayışları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (144,145). Erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, sonuçlar kadınların HKHN sonrasında erkeklere göre daha fazla yorgunluk hissettiklerini, duygusal işlevselliklerini daha kötü algıladıkları gösterilmiştir (146). Allojenik HKHN uygulanan

hastaların yoğun kemoterapi nedeniyle yorgunluk, saç dökülmesi, cilt döküntüsü, uzun süreli hastane yatışı sonrası aktivite azalması gibi sorunlara karşı kadınların toleransı daha düşük olabileceği öngörülmektedir (147). Kız cinsiyetin tedavi sonrasında daha kötü fiziksel yaşam kalitesine sahip olduğunu savunan çalışmaların aksine, Graef ve ark. pediatrik HKHN sağ kalanlarında kız cinsiyetin uzun vadeli yaşam kalitesi sonuçlarının önemli bir göstergesi olmadığını göstermiştir (148).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasındaki sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanlarındaki farkın kız cinsiyetten kaynaklandığı görülmüştür. Hasta gruptaki kızların sosyal ve psikososyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanlarının sağlıklı hemcinslerine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Hasta grup içerisinde cinsiyet ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki incelendiğinde kızların sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesini erkeklere göre düşük algıladığı görülmüştür. Literatürde kızlarda, onkolojik hastalık ve nakil sonrası psikopatolojik sorunların görülme riskinin yüksek olduğu bildirilmektedir (149).

Hematopoetik kök hücre naklini takiben hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini öngören faktörlerin belirlenmesi, hastaların hastalıklarının ve tedavilerinin sonuçlarına uyum sağlama yeteneklerini tahmin etmede önemlidir. Düşük sosyoekonomik düzey, uygunsuz verici, yaşın büyük olması gibi faktörlerin nakilden sonraki 3-6 aylık süreçte yaşam kalitesinin düşmesiyle ilişkili olduğunu ortaya koyan (111,141,150) bu alandaki eski çalışmaların aksine; Loïselle ve ark çalışmasında demografik (yaş, cinsiyet, aile geliri gibi) ve tıbbi (tanı, verici tipi gibi) faktörlerin sağlık ilişkili yaşam kalitesinin seyrini etkilemediği gösterilmiştir (128).

Hematolojik malin hastalığı olan çocuklarda duygu durum bozukluğu, anksiyete ve uyum bozuklukları sık görülmektedir. Ancak HKHN uygulanan çocukların psikolojik rahatsızlıklarını gidermek için etkili girişimler konusunda fikir birliği sağlanamamıştır (151). Barrera ve ark.'nın çalışmasında; ALL nedeniyle HKHN uygulanan hastaların solid tümör veya diğer hematolojik hastalıklar nedeniyle nakil olan çocuklara kıyasla daha kötü yaşam kalitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durum lösemi hastalarının ve ailelerinin

yıllardır agresif bir tedaviye ve şiddetli bir strese maruz kalmalarına bağlanmıştır (97). Çocuk onkoloji hastalarında yaşam kalitesini araştıran bir çalışmada yeni tanı alan kanser hastalarının tedavi sırasındaki yaşam kalitesinin uzun süredir tedavi gören kanser hastalarına kıyasla genel fiziksel duygusal ve psikososyal alanlarda önemli ölçüde düşük olduğu saptanmıştır (120). Çocukluk çağında HKHN uygulanmış hastaların nakilden en az 5 yıl sonra yaşam kalitesini, fiziksel ve psikolojik fonksiyonlar açısından değerlendiren Sanders ve ark.'nın çalışmasında; fiziksel işlevsellik açısından miyeloid malin hastalığı olanların (AML ve MDS) lenfoid hastalığı olan çocuklara göre daha kötü yaşam kalitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada psikososyal fonksiyonlar açısından nakil öncesi daha uzun süre tedavi gören hastaların ve kızların nakil sonrası depresyona girme ihtimalinin daha yüksek olduğu, nakilden sonraki takip süresinin anksiyete ve depresyon gelişimi üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür (82).

Çalışmamızda onkolojik hastalıklar sebebiyle nakil uygulanan grubun onkolojik olmayan sebeplerle nakil uygulanan gruba göre sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesini daha yüksek algıladığı bulunmuştur. Onkolojik olmayan sebeplerle nakil olan hasta grubunu hemoglobinopatiler ve kemik iliği yetmezlikleri oluşturmaktaydı. Hemoglobinopati grubunda sık transfüzyon gereksinimi, immün yetmezlik grubundaki sık enfeksiyonlar her iki gruptaki hastalar için artan sıklıkta ve uzamış hastane yatışları zihinsel ve motor gelişme geriliğine yol açmaktadır. Yakın akraba evliliklerinin sık olduğu kırsal ve/veya düşük sosyo-ekonomik koşullardan gelmeleri diğer olası nedendir. Literatürde malin olmayan hastalıklar nedeniyle HKHN uygulanan pediatrik hastalar hakkında da çok az veri vardır. Altta yatan hastalığa bağlı olarak bu çocukların birçoğunun önemli ölçüde yaşamsal kısıtlamaları olabilir ve bu kısıtlamaların nakil öncesi yaşam kalitelerini etkilediği düşünülmektedir (73). Bunun yanı sıra onkolojik olmayan hastalar için (özellikle talasemi gibi) HKHN hiç alışık olmadıkları, daha önceki tedavilerinden tamamen farklı bir tedavi biçimidir. Bu hastalar HKHN öncesinde sadece kan transfüzyonu, şelasyon tedavileri ve takip için hastaneye giderken bir anda çok daha farklı ve riskli bir tedavi yöntemine geçmeleri de yaşam kalitelerini daha olumsuz yönde etkilemiş olabilir.

Çalışmamızda nakil tipinin yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmış ancak otolog gruptaki hasta sayısı çok az olduğu için allojenik ve otolog nakil uygulanan hastaların yaşam kalitesi puanları arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Prieto ve ark.'nın çalışmasında allojenik ve otolog nakil uygulanan hastaların yaşam kalitesi karşılaştırıldığında fiziksel sonuçlar otolog nakil grubunda daha iyi olup, psikososyal durum açısından bir fark bulunmamıştır (137,139). Phipps ve ark.'nın çalışmasında otolog & allojenik nakil uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, nakilden 6 ay sonra değerlendirilen yaşam kalitesi otolog nakil grubunda daha iyi bulunmuştur (141).

Allojenik HKHN uygulanan hastalarda hazırlık rejiminin nöropsikolojik fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu üzerinde güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Miyeloablatif rejim uygulanan hastaların düşük yoğunluklu hazırlık rejimi uygulanan hastalara kıyasla nöropsikolojik işlevselliğinde bozulma görülmüştür (133). Literatürde, nakil öncesinde hastaların zaten bozulmuş olan yaşam kalitesinin hazırlık rejiminden sonra daha da bozulduğu fakat 4-12 ay sonra iyileştiği ve nakil sonrası hayatta kalanların yaşam kalitesinin nakilden 6 ay ile 8 yıl sonra popülasyon normlarıyla karşılaştırılabilir ve daha iyi olduğu gözlenmiştir (96). Yoğun hazırlık rejimi tedavilerinin hastalarda davranışsal ve sosyal uyum problemlerine yol açtığını ve uygunsuz vericiden nakil olan hastaların uyumlu kardeş vericiden nakil olan hastalara göre daha fazla sıkıntı yaşadıklarını bildirilmektedir (127,135).

Nakil öncesi hazırlık rejiminde yüksek doz miyeloablatif kemoterapilerin kullanılması ve total vücut ışınlanması yapılması hastalardaki nörobilişsel sekellerden sorumlu tutulmaktadır (152). Bizim çalışmamızda miyeloablatif ve miyeloablatif olmayan hazırlık rejimi uygulanan hastaların yaşam kaliteleri çocuk bildirimine göre karşılaştırıldığında, sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi puanlarının miyeloablatif tedavi uygulanan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Miyeloablatif olmayan rejim uygulanan grubun çoğunluğunu aplastik anemi tanılı hastalar oluşturmaktaydı. Bu grubun sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi algılarının düşük olması, tanı ve tedavinin akut bir süreçte başlamış olması ve sosyal adaptasyonun sağlanamamış olması ile açıklanabilir.

Nakil sonrası çocuk yoğun bakım ünitesinde (ÇYBÜ) yatışı olup hayatta kalan pediatrik hastaların sayısı giderek artmaktadır. Bu çocuklar taburculuk sırasında yüksek oranda fonksiyonel morbiditeye sahip olmakta ve sadece bir kısmı kaybettiği fonksiyonel özellikleri geri kazanmaktadır. ÇYBÜ’ de yatmış bulunan pediatrik HKHN alıcılarında fonksiyonel morbidite ile sağ kalım, mortalite kadar yaygın bir sonuçtur (153). Bizim çalışmamızda HKHN sonrasında çocuk yoğun bakım yatışı olan hastaların, diğer HKHN sonrası sağ kalan hastalara göre fiziksel işlevsellik ve genel yaşam kalitesi algılarının anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Hastalar şiddetli klinik ile seyreden komplikasyonlar nedeniyle ÇYBÜ’ ne alınmaktadır. Komplikasyonlar, tıbbi işlemler ve yatış süresinin uzaması çocukların genel yaşam kalitesi algılarını bozmaktadır. Bizim çalışma grubumuzda yoğun bakım yatışın özellikle fiziksel işlevsellik alanındaki yaşam kalitesi puanında çok belirgin bir azalmayla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Yoğun bakım ünitesine yatmanın hareketi kısıtlayıcı olması (hem fiziksel hem de altta yatan nedene bağlı olarak) bu durumu anlaşılır kılmaktadır. Diğer alanlardaki yaşam kalitesi puanları da yoğun bakıma yatanlarda düşük olmakla beraber anlamlı sonuca ulaşmamıştır.

Literatürde allojenik HKHN sonrasında gelişen GVHH’nın yaşam kalitesini bozduğu öngörülmektedir (56,109,154). GVHH yanında immün baskılayıcı tedavinin de yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu hatta sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi üzerinde daha güçlü etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (54). Birçok kesitsel çalışmada akut ve kronik GVHH ile kötü yaşam kalitesi arasında ilişki olduğunu bildirilmiştir, ancak çok azı GVHH olan ve olmayan hastaların yaşam kalitesi algıları arasındaki farklılıkları belirtmiştir (155). Bazı çalışmalarda ise GVHH ile yaşam kalitesi arasında ilişki bulunamamış olup, bu durum örneklemin küçük olması veya kullanılan ölçeklerin yetersizliği ile açıklanmıştır (112,125,156).

Çalışmalarda akut GVHH gelişen hastaların 6. ayda yaşam kalitelerinde belirgin düşüş görülürken, akut GVHH gelişmeyenlerin nakilden sonra ilk 6 ay boyunca yaşam kaliteleri stabil kalmıştır. Akut GVHH’nın yan etkilerinin veya akut GVHH nedeniyle hastanede daha uzun süre yatış gereksiniminin, enfeksiyonlara bağlı komplikasyon gelişmesinin, daha yüksek dozda immün baskılayıcı tedaviye ihtiyaç duyulmasının, nakil

sonrası 6. ayda yaşam kalitesini etkilediği varsayılmaktadır. Bununla birlikte yan etkiler nakil sonrası 12. ayda büyük oranda dağılmış gibi görülmekte, kronik GVHH gelişmediği sürece yaşam kalitesi iyileşmektedir. Her ne kadar akut ve kronik GVHH birbiriyle yüksek derecede ilişkili olsa da, yaşam kalitesi üzerindeki etkileri birbirinden bağımsız görülmüştür. Tedaviler aynı/benzer olsa bile hastalığın başlangıç ve iyileşme zamanları, tutulan organa bağlı belirtileri, prognoza olan etkileri çok farklıdır (56).

Kronik GVHH fiziksel performans ve aynı zamanda psikolojik açıdan yaşam kalitesini etkilemektedir. Organ toksisitesi ve yaşam kalitesi kronik GVHH ile ilişkili olup, kronik GVHH'nı değerlendirmek için ayrıntılı skorlama sistemi kullanılması önerilmektedir (157,158). NIH kriterlerine göre belirlenen hafif orta GVHH bulunan hastalar, ağır GVHH olan hastalara göre daha yüksek yaşam kalitesine sahiptir (159). Kronik GVHH'nın yaşam kalitesi üzerine etkisini gösteren Fraser ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, fonksiyonel bozulma, aktivite kısıtlılığı ve ağrı alanlarında yaşam kalitesinin belirgin olarak etkilendiği gösterilmiştir (55). Syrjala ve ark. ise kronik GVHH'nın depresyon ile ilişkili olduğunu ancak fiziksel kısıtlamaya sebep olmadığını belirtmiştir (126).

Aktif ve/veya kronik GVHH olan erişkin hasta grubunda yapılan bir çalışmada orta ve ağır kronik GVHH olan hastaların; daha kötü yaşam kalitesi, daha düşük fiziksel performans ve daha fazla semptom yükü bildirdiği gösterilmiştir. Kronik GVHH olan hastaların organ işlev bozukluğu ve kronik GVHH'nın doğrudan sebep olduğu semptomların yanında; yan etkileri fazlaca olan, enfeksiyonlara yatkınlığı arttıran, sık hastane kontrolü ve çevresel kısıtlama gerektiren immün baskılayıcı ilaç kullanma gerekliliği yaşam kaliteleri üzerinde olumsuz etki yaratabilmektedir. Kronik GVHH'nın toparlanmasının ardından hastaların göz, ağız ve beslenme semptomlarının devam ettiği fakat hiç kronik GVHH olmayan hastalara benzer yaşam kalitesi bildirdikleri görülmüştür (160). Chiodi ve ark.'nın çalışmasındaki bulguları kronik GVHH'nın ve uzun vadeli sekel gelişmiş olmasının yaşam kalitesini kötü etkilediği yönünde olmakla birlikte, immün baskılayıcı tedavinin yaşam kalitesini olumsuz etkilemediğini göstermiştir; bu nedenle kronik GVHH'nı kontrol altına almak için hastaların düzenli tedavi almak için cesaretlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (161).

Bizim çalışmamızda akut ve/veya kronik GVHH olan hastaların yaşam kalitesi puanları ile GVHH olmayan hastaların yaşam kalitesi puanları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Son yıllarda akut ve kronik GVHH tanı ve tedavisindeki önemli yenilikler yaşanmıştır. Hastalara daha erken tanı konmakta ve hedefe yönelik etkin tedavilerin başlanmasıyla morbidite ve mortalitede belirgin olarak azalma görülmektedir (162). Çalışmamızda GVHH'nın yaşam kalitesini etkilememiş olması buna bağlı olabilir. Bugüne kadar kronik GVHH semptomlarını değerlendirmek için pediatrik ölçek geliştirilmemiştir, çocuklar için genel yaşam kalitesi anketleri kronik GVHH ile yaşayan çocukların yaşam kalitesini değerlendirmekte yetersiz kalmaktadır (163).

Felder ve ark. nakil öncesinde ve nakil sonrasında takip eden 5 yıl boyunca hastaların yaşam kalitelerini değerlendirmiş olup; en kötü yaşam kalitesinin nakilden kısa bir süre sonra olduğunu ve daha sonra yaşam kalitesinde düzelmeye olduğunu fakat düzelmeye her zaman lineer olmadığını göstermiştir. Barrera ve ark.'nın çalışmasında HKHN uygulanan 46 çocuk hastanın nakilden 2 yıl sonraki yaşam kalitesi kardeşleriyle karşılaştırılmıştır. Eğitim sonuçlarında ve fiziksel yaşam kalitelerindeki bazı eksiklikler dışında nakil sonrası hayatta kalanların, HKHN'den 2 yıl sonra bilişsel ve psikolojik sonuçlarının kardeşleriyle benzer olduğunu bulmuştur (132).

Hastaların uzun süreli takip verileri sınırlı olmasına rağmen Lof ve ark yaptığı bir çalışmada çocukluk çağında nakil olup, erişkin dönemde yaşam kaliteleri analiz edildiğinde yaşam kalitelerinin yaşa uygun normlardan daha düşük olduğu bildirilmiştir (164). Nakilden 3 yıl sonra, 17 yaş üzerinde olup hastalısız takip edilen 98 hastaya yapılan yaşam kalitesi anket çalışmasında, nakil sonrası hayatta kalanların fiziksel görünüm, okul başarısı ve iş olanaklarıyla ilgili daha büyük sorunlar yaşadıkları fakat insan ilişkileri, uyku, depresyon ve boş zaman etkinlikleri ile ilgili daha az sorun yaşadıkları saptanmıştır (150).

Bizim çalışmamızda nakilden yaşam kalitesinin değerlendirildiği zamana kadar geçen izlem süresi her hastada farklıydı. Hastaların nakil sonrası izlem süresinin 3 ay ile 55 ay arasında değiştiği, ortanca izlem süresinin 23 ay (11-38.6 ay) olduğu görülmüştür. İzlem süresinin yaşam kalitesi üzerine olan etkilerin incelenmesi amacıyla hastalar izlem süresine

göre iki gruba ayrıldıktan sonra; HKHN'nden sonra 1 yıldan kısa ve 1 yıldan uzun izlem süresi olan hastaların yaşam kaliteleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Hematolojik malin hastalık nedeniyle HKHN uygulanan erişkin hastaların yaşam kalitesinin değerlendiren çalışmaların tarandığı bir derlemede; GVHH varlığı, kadın olmak, genç erişkin olmak, sosyal desteğin az olması ve nakil öncesinde mevcut psikolojik rahatsızlığın bulunması düşük yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (165). Erişkin yaş grubunda yapılan diğer bir çalışmada, uzun süredir remisyonda olan ve ortalama 5 yıllık izlemde incelenen 244 hastadan oluşan bir grubun yaşam kalitesi hastaların %25'inde iyi, %44'ünde orta, %31'inde kötü olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada kadın olmak, 25 yaşın üzerinde olmak, kronik sekel varlığı, kronik GVHH varlığı, nakilden sonra takip süresi 5 yıldan az olması kötü yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (166).

Devam etmekte olan araştırmalar, yaşam kalitesi konularının daha iyi anlaşılması ve nakil sonrası uzun süreli iyileşmenin öngörülmesine yöneliktir. Ne yazık ki klinisyenler tarafından tedavinin yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri, tedavi ve hastalık kontrolünden daha az önemli olarak kabul edilmektedir. HKHN uygulayan doktorlar, hastaların çoğunluğunun yaşam için küçük bir şansı olsa bile düşük yaşam kalitesini kabul etmeye istekli oldukları inancına sahiptirler (167). Hekimlerin nakil sonrası yaşam kalitesi ile ilgili verileri daha iyi anlaması, nakil kararını verirken yaşam kalitesi ile ilgili verileri göz önünde bulundurması hastalara karşı daha anlaşılır açıklama yapmalarını sağlayacaktır (124).

Yoğun tedavi sırasında uygun tıbbi ve psikososyal destek sağlamak için ebeveynler hastanın sorunlarının farkında olmak zorundadırlar. Bu nedenle çocuğun hisleri ve durumu hakkındaki ebeveynin verdiği rapora güvenebilmek önemlidir. Barrera ve ark.'nın çalışmasında ailevi faktörlerin, anne yaşının, ebeveynin eğitim düzeyinin ve annedeki depresyon belirtilerinin HKHN sonrası hayatta kalanların nakilden 2 yıl sonraki yaşam kalitesinin en iyi belirleyicileri olduğu sonucuna varmıştır (81). Loïselle ve ark.'nın çalışmasında yüksek düzeyde strese veya düşük sosyal desteğe sahip ebeveynleri olan çocukların taburculuk sonrasında fiziksel ve duygusal uyum konusunda zorluklar yaşadığı

gösterilmiştir. Çalışmada aynı zamanda bakım veren kişiler için sosyal destek bulunmasının HKHN’ni takiben çocuğun fiziksel ve duygusal yaşam kalitesini etkilediği vurgulanmıştır (128). Psikolojik müdahaleler ile ilgili araştırma bulguları, oyun terapisi, sanat ve müzik terapisi gibi müdahalelerin HKHN’nden etkilenen çocukların duygusal, gelişimsel ve fiziksel sağlığını olumlu etkilediğini ortaya koymaktadır. Bu konuyla ilgili olarak, HKHN uygulanan çocuklara yönelik spesifik psikolojik müdahalelerin eksik olduğu vurgulanmaktadır (76).

Çalışmamızda hasta sayısının az olması klinik açıdan önemli farklılıkları tespit etmek için yetersiz kalmış olabilir. Kesitsel çalışma yapılmış olması ve nakilden yaşam kalitesinin değerlendirilmesine kadar geçen sürenin her hastada farklı olması bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Hastaların nakil öncesi ve nakil aşamasında yaşam kalitesi değerlendirmelerinin yapılmamış olması nedeniyle, hastalık ve nakil sürecinde hangi aşamalarda yaşam kalitelerinin bozulduğu tespit edilememiştir. Çalışmamızdaki diğer bir kısıtlılık ebeveynin psikososyal ve ekonomik durumunun tespit edilmemiş olmasıydı. Hastalara tek merkezde tedavi ve nakil uygulanması, aynı yaş grubunda kontrol grubunun oluşturulması çalışmanın olumlu yönleri arasında sayılabilir. Ayrıca bu çalışma ülkemizdeki çocukluk çağı HKHN alıcılarının yaşam kalitesinin değerlendirildiği ilk çalışma olmuştur.

Yaşam kalitesini değerlendirmek; HKHN’nin morbiditesini, tedavilerin ve müdahalelerin hayatta kalan çocukların iyilik hali üzerindeki etkisini anlamak açısından önemlidir. Çocukların HKHN sonrası dönemde bakımlarını iyileştirmek için erken-geç komplikasyonların varlığı gibi tıbbi faktörler dikkate alınmalıdır. Hastaların yaşam kalitesi nakil kararı verildiğinde ve daha sonra belli aralıklarla değerlendirilmelidir. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi sonuçları iyileştirme potansiyeline sahip olduğu için klinik pratikte bu konuda daha fazla çaba sarf edilmelidir. Elektronik ortamda yaşam kalitesinin değerlendirilmesi daha fazla hastaya ulaşmak konusunda yarar sağlayabilir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Hematopoetik kök hücre nakli uygulanan 8-18 yaş aralığındaki çocuklar ile aynı yaş grubundaki sağlıklı çocuklarda yaptığımız yaşam kalitesi anket çalışması sonucunda, çocuk ve ebeveyn bildirimleriyle elde edilen yaşam kalitesi puanları karşılaştırıldığında, HKHN uygulanan çocukların genel, psikososyal, fiziksel ve sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesini sağlıklı yaşlılarına göre kötü algıladıkları görülmüştür. Duygusal işlevsellikle ilgili ve okuldaki yaşam kalitesinin HKHN uygulanmış çocuklarda sağlıklı yaşlılarına göre farklı olmadığı görülmüştür.
2. Çalışmamızda HKHN uygulanmış '8-12 yaş' grubundaki çocukların sosyal işlevselliklerinin sağlıklı yaşlılarından farklı olmadığı görülürken, HKHN uygulanan '13-18 yaş' grubundaki adolesanların sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi algısı sağlıklı yaşlılarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
3. Çalışmamızda cinsiyet ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki incelendiğinde tüm grupta kız ve erkeklerin yaşam kalitesi arasında fark bulunmazken, hasta grup içinde kızların sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesini erkeklere göre düşük algıladığı görülmüştür.
4. Onkolojik olmayan sebeplerle HKHN uygulanan hastaların sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi, onkolojik hastalıklar sebebiyle nakil uygulanan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
5. Miyeloablatif olmayan hazırlık rejimi uygulanan hastaların sosyal işlevsellikle ilgili yaşam kalitesi, miyeloablatif tedavi uygulanan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
6. Nakil sonrası çeşitli komplikasyonlar nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş hastaların fiziksel işlevsellikleri ve genel yaşam kalitesi diğer hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
7. Çalışmamızda akut/kronik GVHH olan ve olmayan hastaların yaşam kalitesi arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Mevcut yaşam kalitesi anketleri hastaların GVHH'na bağlı

yaşadığı semptomları ve yaşam kalitesine etkilerini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Gelecekte pediatrik popülasyona uyarlanmış kronik GVHH ölçeklerinin geliştirilmesine ve nakil sonrasında GVHH olan ve olmayan sağ kalanların yaşam kalitesini karşılaştıran kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. Yaşam kalitesinin klinik değerlendirilmesi hasta hekim iletişimini geliştirmek ve nakil ilişkili yan etkilerin yönetmek için önemli bir fırsat sunmaktadır. Risk altındaki hastalar tanımlanabilmeli ve hayatta kalma süresi boyunca risk faktörlerinin devam edebileceği öngörülerek ilk değerlendirme nakil öncesinde yapılmalıdır.
9. Allojenik nakil, GVHH, nakil anında yaşın büyük olması veya ergen olmak, kız cinsiyet, ailenin sosyoekonomik düzeyin düşük olması, annede depresyon varlığı gibi literatürde risk grubunda tanımlanmış pediatrik HKHN hastalarının nakil sonrasında daha iyi yaşam kalitesi elde edebilmeleri için gerekli yardımı erken dönemde almaları sağlanmalı, aile odaklı psikososyal önleme ve müdahale programları geliştirilmelidir.
10. Çocuk hematoloji-onkoloji servislerinde ve kemik iliği nakil merkezlerinde yatan hastalar ve aileler için psikososyal destek sağlanmalıdır. Çocukların sosyal hayata uyum sağlayabilmeleri için taburculuk sonrasında da destek almaları sağlanmalıdır. Hastalık nedeniyle okula ara veren çocuklar ve aileleri eğitim konusunda teşvik edilmeli, gerektiğinde evde eğitim almaları sağlanmalıdır.
11. HKHN uygulandıktan sonra çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve hayatta kalan pediatrik nakil hastalarında iyileşmeyi en üst düzeye çıkarabilmek için hızlandırılmış bir şekilde fiziksel rehabilitasyon hizmeti almaları sağlanmalıdır.
12. Gelecekteki araştırmalar risk altındaki hastaları tanımlayan algoritmaların geliştirilmesine odaklanmalıdır. Yeterli takip süresine sahip çalışmalar, güncel tedavi stratejilerinin ve güncel sınıflandırmaların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirebilecektir.

9. KAYNAKLAR

1. Parsons SK, Shih MC, Mayer DK, Barlow SE, Supran SE, Levy SL, vd. Preliminary psychometric evaluation of the Child Health Ratings Inventory (CHRIs) and Disease-Specific Impairment Inventory-Hematopoietic Stem Cell Transplantation (DSII-HSCT) in parents and children. *Qual Life Res.* 2005;
2. Yagci Küpeli B, Akyüz C, Küpeli S BM. No Title. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34(3):194–9.
3. Lin XJ, Lin IM, Fan SY. Methodological issues in measuring health-related quality of life. *Tzu Chi Med J* [Internet]. 2013;25(1):8–12. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcmj.2012.09.002>
4. Clarke SA, Eiser C. The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: A systematic review. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:1–5.
5. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (2005). Statistical Center of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Center for International Blood and Marrow Transplant Research. 2005;
6. Yeşilipek MA. Çocuklarda Hematopoetik Kök Hücre Nakli. *Turk Pediatr Ars.* 2014;49(2):91–8.
7. Dandekar S. Life After HSCT: Survivorship and Long-Term Issues. İçinde: Valerie I. Brown, editör. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist.* Springer International Publishing; 2018. s. 385–401.
8. Copelan E. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354:1813–26.
9. Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, vd. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1999;341(1):14–21.
10. Chow EJ, Anderson L, Baker KS, Bhatia S, Guilcher GMT, Huang JT, vd. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children’s Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2016;22(5):782–95. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.01.023>

11. Syrjala KL, Artherholt SB. Assessment of Quality of Life in Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. İçinde: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editörler. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation. 5th baskı Wiley Blackwell; 2016. s. 392–8.
12. Karakukcu M. Stem cell mobilization and collection from pediatric patients and healthy children. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(1):17–22.
13. Thomas E, Lochte H, Lu W, Ferrebee J. Intravenous Infusion of Bone Marrow in Patients Receiving Radiation and Chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257:491–6.
14. Foeken L, Green A, Hurley C, Marry E, Wiegand T, Oudshoorn M. Monitoring the international use of unrelated donors for transplantation: The WMDA annual reports [Internet]. C. 45, Bone Marrow Transplantation. 2010. s. 811–8. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/41429131>
15. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte R, Dufour C et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(8):1037–56.
16. Passweg J, Baldomero H, Peters C, Gaspar H, Cesaro S, Dreger P et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:744–50.
17. Juric M, Ghimire S, Ogonek J, Weissinger E, Holler E, Rood J et al. Milestones of hematopoietic stem cell transplantation - From first human studies to current developments. *Front Immunol.* 09 Kasım 2016;7:470.
18. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Apperley J, vd. Defining the Intensity of Conditioning Regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;15(12):1628–33.
19. Nagler A, Shimoni A. Conditioning in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. İçinde: Enric C, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editörler. The EBMT Handbook. Fifth. Springer; 2019. s. 99–107.
20. Wong J, Schultheiss T. Radiotherapeutic principles of hematopoietic cell transplantation. İçinde: Forman S, Negrin R, Joseph H, Appelbaum R, editörler. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation. Fifth. Wiley Blackwell; 2015. s. 244–61.

21. Baron F, Sandmaier B, Storer B, Maris M, Langston A, Lange T. Extended mycophenolate mofetil and shortened cyclosporine failed to reduce graft-versus-host disease after unrelated hematopoietic cell transplantation with. *Biol Blood Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2007;13(9):1041-8. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879107002996>
22. Cutler C, Koreth J, Ritz J. Mechanistic approaches for the prevention and treatment of chronic GVHD. *Blood* [Internet]. 2017;1:22–9. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-686659>
23. Ghimire S, Weber D, Mavin E, Wang X, Dickinson A, Holler E. Pathophysiology of GvHD and other HSCT-related major complications. *Front Immunol*. 2017;8:79.
24. Ruutu T, Gratwohl A, Niederwieser D, De Witte T, Van Der Werf S, Van Biezen A, vd. The EBMT-ELN working group recommendations on the prophylaxis and treatment of GvHD: A change-control analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(3):357.
25. Martin PJ. Documentation of Engraftment and Characterization of Chimerism After Hematopoietic Cell Transplantation. İçinde: Forman S, Negrin R, Joseph H, Appelbaum R, editörler. Fifth. Wiley Blackwell; 2016. s. 272.
26. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, vd. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826–35.
27. Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* [Internet]. 2000;49(RR-10):1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11718124>
28. Bride K, Levy E, Wolschlaeger A, Freedman J. Infectious Complications and HSCT. İçinde: Brown VI, editör. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist*. Springer; 2018. s. 241–55.
29. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, vd. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh

- MA, Center for International Blood and Marrow Research, National Marrow Donor program, European Blood and Marrow Transplant Group, American Society of Blood and M. Biol Blood Marrow Transpl. 2009;15(10):1143–1238.
30. Chaturvedi S, George B, Savani B. Bleeding and Thrombotic Complications. İçinde: Enric C, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editörler. The EBMT Handbook : Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Fifth. Springer US; 2019. s. 301–6.
 31. Brown VI. Graft Failure. İçinde: Brown VI, editör. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist. Springer US; 2018. s. 187–94.
 32. Talekar M, Freedman J. Engraftment Syndrome and Associated Cytokine Storm and Capillary Leak Syndrome. İçinde: Brown VI, editör. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist. Springer US; 2018. s. 195–9.
 33. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle JH, vd. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: A new classification from the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2018;53(2):138–45. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2017.161>
 34. Coppell J, Richardson P, Soiffer R, Martin P, Kernan N, Chen A. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biol blood marrow transplantation. 2010;16(2):157–68.
 35. Ho V, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(8):571-5.
 36. Cataland S, Scully M. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost. 2017;15(2):312–22.
 37. Jutler C, Antin J. Manifestations and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. İçinde: Forman S, Negrin R, Antin J, Appelbaum F, editörler. Thomas' Hematopoietic

- Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation. Fifth. Wiley Blackwell; 2016. s. 1012–25.
38. Antin J, Ferrara J. Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease. *Blood*. 1992;80(12):2964–8.
 39. Ferrara J, Levine J, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373:1550–61.
 40. MacMillan M, Weisdorf D, Brunstein C, Cao Q, DeFor T, Verneris M, vd. Acute graft-versus-host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors. *Blood*. 2009;113(11):2410–2415.
 41. Sahdev I, Hisham A. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. İçinde: Lanzhowsky P, Lipton J, Fish J, editörler. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th baskı Elsevier Inc; 2016. s. 577–603.
 42. Schoemans H, Lee S, Ferrara J, Wolff D, Levine J, Schultz K. EBMT– NIH– CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(11):1401.
 43. Guinan EC, MacMillan ML. Acute GVHD. İçinde: Smith FO, Reaman GH, Racadio JM, editörler. *Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer*. Springer; 2014. s. 62.
 44. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner C, Neiman P, Clift R. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donor. *S Transplantation*. 1974;18(4):295–3014.
 45. Harris A, R RY, Devine S, Hogan W, Ayuk F, Bunworasate U. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplantation*. 2016;22(1):4–10.
 46. Filipovich A, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard J, Lee S. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol blood marrow transplantation*. 2005;11(12):945–56.
 47. Fiuza-Luces C, Simpson RJ, Ramírez M, Lucia A, Berger NA. Physical function and quality of life in patients with chronic GvHD: A summary of preclinical and clinical

- studies and a call for exercise intervention trials in patients. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):13–26.
48. Inamoto Y, ME MF, Lee S, Carpenter P, Warren E, Deeg H. Influence of immunosuppressive treatment on risk of recurrent malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2011;118(2):456–63.
 49. Jagasia M, Greinix H, Arora M, Williams K, Wolff D, Cowen E. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplantation*. 2015;21(3):389-401.
 50. Depalo J, Chai X, Lee SJ, Cutler CS, Treister N. Assessing the relationship between oral chronic graft-versus-host disease and global measures of quality of life. *Oral Oncol* [Internet]. 2015;51(10):944–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.07.009>
 51. Chien JW, Duncan S, Williams KM, Pavletic SZ. Bronchiolitis Obliterans Syndrome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation—An Increasingly Recognized Manifestation of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2009;16(1):S106–14. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.11.002>
 52. Hildebrandt G, Fazekas T, Lawitschka A, Bertz H, Greinix H. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone marrow transplantation*. 2011;46(10):1283.
 53. Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, Mashima Y, Nakamura Y, Ishida S. A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GVHD. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(1):111-9.
 54. Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, Yanagisawa A, Fukuda T, Kanamori H, vd. Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2017;23(10):1749–58. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.06.011>
 55. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, Carter A, Francisco L, Arora M, vd. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation

- survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. 2019;108(8):2867–74.
56. Lee SJ, Kim HT, Ho VT, Cutler C, Alyea EP, Soiffer RJ, vd. Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(4):305–10.
 57. Mitchell SA, Leidy NK, Mooney KH, Dudley WN, Beck SL, Lastayo PC, vd. Determinants of functional performance in long-term survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with chronic graft-versus-host disease (cGVHD). *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(4):762–9.
 58. Flowers M, Martin P. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* [Internet]. 2015;125(4):606–15. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/125/4/606.abstract>
 59. Carpenter P. How I conduct a comprehensive chronic graft-versus-host disease assessment. *Blood.* 2011;118(10):2679–87.
 60. Landgren O, Gilbert E, Rizzo J, Socie G, Banks P, Sobocinski K. Risk factors for lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009;113(20):4992-5001.
 61. Bomken S, Skinner R. Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. *Children.* 21 Nisan 2015;2(2):146–73.
 62. Gurney J, Ness K, Rosenthal J, Forman S, Bhatia S, Baker K. Visual, auditory, sensory, and motor impairments in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation performed in childhood: Results from the bone marrow transplant survivor study. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc.* 2006;106(6):1402–8.
 63. Strasser S, McDonald G. Gastrointestinal and hepatic complications. İçinde: Forman S, Negrin R, Joseph H, Appelbaum R, editörler. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation.* Fifth. Wiley Blackwell; 2016. s. 1140.
 64. Ruutu T. Hepatic Complications. İçinde: Enric C, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editörler. *The EBMT Handbook: Fifth.* Springer; 2019. s. 373–9.
 65. Basak G. Gastrointestinal Complications. İçinde: Enric C, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editörler. *The EBMT Handbook.* Fifth. Springer; 2019. s. 381–6.
 66. Cesaro S. Haemorrhagic Cystitis and Renal Dysfunction. İçinde: Enric C, Dufour C,

- Mohty M, Kröger N, editörler. The EBMT Handbook. Fifth. Springer; 2019. s. 387–91.
67. Hingorani S. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation. Kidney and bladder complications of hematopoietic cell transplantation. Fifth. Forman S, Negrin R, Joseph H, Appelbaum R, editörler. Wiley Blackwell; 2016. 1170 s.
 68. Cooke KR. Lung Injury Following Hematopoietic Cell Transplantation. İçinde: Forman S, Negrin R, Joseph H, Appelbaum R, editörler. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation. Fifth. Wiley Blackwell; 2016. s. 1156.
 69. Gower WA, Collaco JM, Mogayzel PJ. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: Non-infectious and long-term complications. C. 49, Pediatric Blood and Cancer. 2007. s. 225–33.
 70. Kang J-M, Kim Y-J, Cho E. Kang J-M, Kim Y-J, Kim JY, Cho EJ, Lee JH, Lee MH, et al. Neurologic complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: analysis of prognostic factors. Biol Blood Marrow Transplantation. 2015;21(6):1091–8.
 71. Jackson TJ, Mostoufi-Moab S, Hill-Kayser C, Balamuth NJ, Arkader A. Musculoskeletal complications following total body irradiation in hematopoietic stem cell transplant patients. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(4).
 72. Campbell S, Sun C, Kurian S, Francisco L, Carter A, Kulkarni S. Predictors of avascular necrosis of bone in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc. 2009;115(18):4127-35.
 73. Baker KS, Petryk A, Fisher VL, Duncan C, Carpenter PA. Late Effects in Survivors After Hematopoietic Cell Transplantation in Childhood. İçinde: Smith FO, Reaman GH, Racadio JM, editörler. Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Cancer. Springer; 2014. s. 133–56.
 74. Brown VI. Cardiac Complications Associated with HSCT. İçinde: Brown VI, editör. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Pediatric Hematologist/Oncologist. Springer; 2018. s. 333–41.
 75. Rzepecki P, Barzal J, Oborska S. Blood and marrow transplantation and nutritional support. C. 18, Supportive Care in Cancer. 2010.

76. Tremolada M, Bonichini S, Pillon M, Messina C, Carli M. Quality of life and psychosocial sequelae in children undergoing hematopoietic stem-cell transplantation: A review. *Pediatr Transplant*. 2009;13(8):955–70.
77. McQuellon RP, Duckworth KE. Psychosocial Issues in Hematopoietic Cell Transplantation. İçinde: Forman S, Negrin R, Joseph H, Appelbaum R, editörler. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation*. Fifth. Wiley Blackwell; 2016. s. 384–91.
78. Patenaude A. Psychological impact of bone marrow transplantation: current perspectives. *Yale J Biol Med*. 1990;63:515–519.
79. Pot-Mees C. *The Psychological Effects of Bone Marrow Transplantation in Children*. Eburon Delft. 1989;
80. Packman W, Weber S, Wallace J, Bugescu N. Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients, siblings and parents: A review. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2010;45(7):1134–46. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2010.74>
81. Barrera M, Atenafu E, Hancock K. Longitudinal health-related quality of life outcomes and related factors after pediatric SCT. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2009;44(4):249–56. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2009.24>
82. Sanders JE, Hoffmeister PA, Storer BE, Appelbaum FR, Storb RF, Syrjala KL. The quality of life of adult survivors of childhood hematopoietic cell transplant. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2010;45(4):746–54. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2009.224>
83. The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHO-QOL): Development and general psychometric qualities. *Soc Sci Med*. 1998;46(12):1569–85.
84. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Health-related quality of life following haematopoietic cell transplantation: Patient education, evaluation and intervention. *Br J Haematol*. 2010;148(3):373–85.
85. Bradlyn A. Health-related quality of life in pediatric oncology: current status and future challenges. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2004;21(3):137–40.
86. Parsons SK, Tighiouart H, Terrin N. Assessment of health-related quality of life in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients: Progress, challenges and

- future directions. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2013;13(2):217–25.
87. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N, Wetzel R, Nickel J BM. Generic health-related quality-of-life assessment in children and adolescents. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(12):1199-220.
88. Ravens-Sieberer U, Bullinger M. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. *Qual life Res.* 1998;7(5):399–407.
89. Eser E, Yüksel H, Baydur H, Erhart M, Saatli G, Özyurt B. Çocuklar İçin Genel Amaçlı Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi Ölçeği (Kid-KINDL) Türkçe Sürümünün Psikometrik Özellikleri. *Türk Psikiyat Dergisi.* 2008;19(4).
90. Eser Y. KIDDOKINDL (KINDL ergen formu) yaşam kalitesi ölçeği Türkçe sürümü geçerlik ve güvenirlik sonuçları. 1 Sağlıkta Yaşam Kalitesi Sempozyumu Progr ve Özet Kitabı. 2004;78.
91. Üneri Ö, Memik NÇ. Çocuklarda yaşam kalitesi kavramı ve yaşam kalitesi ölçeklerinin gözden geçirilmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi.* 2007;14(1):48–56.
92. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL™ 4.0: Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations. *Med Care.* 2001;39(8):800–12.
93. Memik N, Ağaoğlu B, Coşkun A, Karakay I. Çocuklar İçin yaşam kalitesi ölçeğinin 8–12 yaş çocuk formunun geçerlik ve güvenirliği. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi.* 2008;15:87–98.
94. Memik N, Ağaoğlu B, Coşkun A, Üneri O, Karakaya I. Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin 13-18 yaş ergen formunun geçerlik ve güvenirliği. *Türk Psikiyat Dergisi.* 2007;18(4):353-63.
95. Eiser C, Morse R. Can parents rate their child's health-related quality of life? *Qual Life Res.* 2001;10(4):347–57.
96. Clarke SA, Eiser C, Skinner R. Health-related quality of life in survivors of BMT for paediatric malignancy: A systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(2):73–82.

97. Barrera M, Gee C, Andrews GS, Armstrong CA, Saunders FE. Health-Related Quality of Life of Children and Adolescents Prior to Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation: Diagnosis and Age Effects. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:320–6.
98. Hjermstad MJ, Knobel H, Brinch L, Fayers PM, Loge JH, Holte H, vd. A prospective study of health-related quality of life, fatigue, anxiety and depression 3-5 years after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34(3):257–66.
99. Majhail NS, Douglas Rizzo J. Surviving the cure: Long term followup of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2013;48(9):1145–51. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2012.258>
100. Michel G, Bordigoni P, Simeoni MC, Curtillet C, Hoxha S, Robitail S, vd. Health status and quality of life in long-term survivors of childhood leukaemia: The impact of haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(9):897–904.
101. S.K. P, M.C. S, D.K. M, S.E. B, S.E. S, S.L. L, vd. Preliminary psychometric evaluation of the Child Health Ratings Inventory (CHRIs) and Disease-Specific Impairment Inventory-Hematopoietic Stem Cell Transplantation (DSII-HSCT) in parents and children. *Qual Life Res* [Internet]. 2005;14(6):1613–25. Available at: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=40848241>
102. Bresters D, Van Gils ICM, Kollen WJW, Ball LM, Oostdijk W, Van Der Bom JG, vd. High burden of late effects after haematopoietic stem cell transplantation in childhood: A single-centre study. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2010;45(1):79–85. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2009.92>
103. M G, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, Bos C Van Den, Pal HJH Van Der, Heinen RC, vd. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *J Am Med Assoc*. 2007;297(24):2705–15.
104. Varni J, Rode C, Seid M. The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med care*. 1999;126–39.
105. Armenian SH, Sun CL, Kawashima T, Arora M, Leisenring W, Sklar CA, vd. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: A report from the Bone Marrow Transplant Survivor

- Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). *Blood*. 2011;118(5):1413–20.
106. Forinder U, Löf C, Winiarski J. Quality of life and health in children following allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(2):171–6.
 107. Barrera M, Pringle L-AB, Sumbler K, Saunders F. Quality of life and behavioral adjustment after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26(4):427–35.
 108. Meeske K, Patel S, Palmer S, Nelson M, Parrow A. Factors associated with health-related quality of life in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:298–305.
 109. Syrjala K, Chapko M, Vitaliano P, Cummings C SK. Recovery after allogeneic marrow transplantation: prospective study of predictors of long-term physical and psychosocial functioning. *Bone marrow transplantation*. 1993;11(4):319–27.
 110. Andrykowski MA, Greiner CB, Altmaier EM, Burish TG, Antin JH, Gingrich R, vd. Quality of life following bone marrow transplantation: Findings from a multicentre study. *Br J Cancer*. 1995;71(6):1322–9.
 111. Brice L, Weiss R, Wei Y, Satwani P, Bhatia M, George D, vd. Health-Related quality of life (HRQoL): The Impact of Medical and Demographic Variables Upon Pediatric Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:1179–85.
 112. Andrykowski M, Greiner C, Altmaier E, Burish T, Antin J, Gingrich B. Quality of life following bone marrow transplantation: findings from a multicentre study. *Br J Cancer*. 1995;71(1322–1329).
 113. Buchanan DR, O’Mara AM, Kelaghan JW, Sgambati M, Stevens M, Minasian L. Challenges and recommendations for advancing the state of the science of quality of life assessment in symptom management trials. *Cancer*. 2007;110:1621– 1628.
 114. Felder-Puig R, di Gallo A, Waldenmair M, Norden P, Winter A, Gadner H, vd. Health-related quality of life of pediatric patients receiving allogeneic stem cell or bone marrow transplantation: Results of a longitudinal, multi-center study. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(2):119–26.
 115. Hjerstad M, Loge J, Evensen S, Kvaløy S, Fayers P KS. The course of anxiety and

- depression during the first year after allogeneic or autologous stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1999;24(11):1219.
116. Bozkurt C, Uğurlu Z, Tanyildiz HG, Yeşil Ş, Kiraz H, Toprak Ş, vd. Economic and psychosocial problems experienced by pediatric with cancer patients and their families during the treatment and follow-up process. *Turk Pediatr Ars*. 2019;54(1):35–9.
 117. Löf CM, Winiarski J, Ljungman P, Forinder U. The socioeconomic and psychosocial circumstances of adult long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation in childhood. *Pediatr Transplant*. 2011;15(7):691–8.
 118. Parsons SK, Phipps S, Sung L, Baker KS, Pulsipher MA, Ness KK. NCI, NHLBI/PBMTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Health-Related Quality of Life, Functional, and Neurocognitive Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2012;18(2):162–71. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.12.501>
 119. Landgraf J, Abetz L, Ware J. The CHQ user's manual. Boston. The Health Institute, New England Medical Center. 1996;
 120. Bradlyn A, Ritchey A, Harris C, Moore I, O'Brien R, Parsons S. Quality of life research in pediatric oncology. *Research methods and barriers*. *Cancer*. 1996;78:1333– 1339.
 121. Barata A, Jim H. Quality of Life Assessment After HSCT for Pediatric and Adults. İçinde: Carreras E, Dufour C, Mothy M, Kröger N, editörler. *The EBMT Handbook : Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer; 2019. s. 251–6.
 122. Norkin M, Hsu JW, Wingard JR. Quality of life, social challenges, and psychosocial support for long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Semin Hematol* [Internet]. 2012;49(1):104–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2011.10.004>
 123. Tanzi EM. Health-related quality of life of hematopoietic stem cell transplant childhood survivors: State of the science. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2011;28(3):191–202.
 124. Hjerstad M, Evensen S, Kvaloy S, Fayers P, Kaasa S. Health-related quality of life 1 year after allogeneic or autologous stem-cell transplantation: a prospective study. *J*

- Clin Oncol. 1999;17:706–18.
125. McQuellon R, Russel G, Rambo T, Craven B, Radford J, Perry J. Quality of life and psychological distress of bone marrow transplant recipients: the ‘time trajectory’ to recovery over the first year. *Bone Marrow Transpl.* 1998;21:477–486.
 126. Syrjala K, LAnger S, Abrams J, Storer B, Sanders J, Flowers M. Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA.* 2004;291:2335–2343.
 127. Parsons SK, Shih MC, DuHamel KN, Ostroff J, Mayer DK, Austin J, vd. Maternal perspectives on children’s health-related quality of life during the first year after pediatric hematopoietic stem cell transplant. *J Pediatr Psychol.* 2006;31(10):1100–15.
 128. Loisel KA, Rausch JR, Bidwell S, Drake S, Davies SM, Pai ALH. Predictors of health-related quality of life over time among pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(10):1834–9.
 129. Phipps S, Brenner M, Heslop H, Krance P, Jayawardene D, Mulhern R. Phipps S, Brenner M, Heslop H, Krance R, Jayawardene D, Mulhern R. Psychological effects of bone marrow trans-plantation on children and adolescents: preliminary report of a longitudinal study. *Bone Marrow Transpl.* 1995;15:829–35.
 130. Calaminus G, Kiebert G. Calaminus G, Kiebert G. Studies on health-related quality of life in childhood cancer in the European setting: an overview. *Int J Cancer.* 1999;83:S83–S86.
 131. Felder P, Peters C, Matthes-Martin S, Lamche M. Psychosocial adjustment of pediatric patients after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(1):75–80.
 132. Barrera M, Atenafu E. Cognitive, educational, psychosocial adjustment and quality of life of children who survive hematopoietic SCT and their siblings. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(1):15–21.
 133. Schulz-Kindermann F, Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L, Schleimer B ZA. Cognitive function in the acute course of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone marrow transplantation.* 2007;39(12):789.
 134. Meyers C, Weitzner M, Byrne K, Valentine A, Champlin R, Przepiorka D. Evaluation

- of the neurobehavioral functioning of patients before, during, and after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1994;12:820–6.
135. Arvidson J, Larsson B, Lonnerholm G. Arvidson J, Larsson BO, Lonnerholm G. A long-term follow-up study of psychosocial functioning after autologous haematopoietic stem cell transplantation in childhood. *Psycho-Oncol*. 1999;8:123–34.
 136. Kopp M, Holzner B, Meraner V, Sperner-Unterweger B, Kemmler G, Nguyen-Van-Tam DP, vd. Quality of life in adult hematopoietic cell transplant patients at least 5 yr after treatment: A comparison with healthy controls. *Eur J Haematol*. 2005;74(4):304–8.
 137. Prieto J, Saez R, Carreras E, Atala J, Sierra J, Rovira M, vd. Physical and psychosocial functioning of 117 survivors of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl*. 1996;17(6):1133–1142.
 138. Stuber M, Nader K, Yasuda P, Pynoos R, Cohen S. Stress responses after pediatric bone marrow transplantation: preliminary results of a prospective longitudinal study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr*. 1991;30:952–957.
 139. Prieto JM, Atala J, Blanch J, Carreras E, Rovira M, Cirera E, vd. Patient-rated emotional and physical functioning among hematologic cancer patients during hospitalization for stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(3):307–14.
 140. Barrera M, Atenafu E, Andrews G, Saunders F. Factors related to changes in cognitive, educational and visual motor integration in children who undergo hematopoietic stem cell transplant. *J Pediatr Psychol*. 2007;33(5):536–46.
 141. Phipps S, Dunavant M, Garvie PA, Lensing S, Rai SN. Acute health-related quality of life in children undergoing stem cell transplant: I. Descriptive outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29(5):425–34.
 142. Kupst MJ, Penati B, Debban B, Camitta B, Pietryga D, Margolis D, vd. Cognitive and psychosocial functioning of pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: A prospective longitudinal study. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(9):609–17.
 143. Nuss S, Wilson M. Nuss SL, Wilson ME. Health-related quality of life following hematopoietic stem cell transplant during childhood. *J Pediatr Oncol Nurs*.

- 2007;24:106–15.
144. Sawyer S, Rosier M, Phelam P. The self-image of adolescents with cystic fibrosis. *J Adolesc Heal*. 1995;16:204–208.
 145. Wijnhoven H, Kriegsman D, Snoek F. Wijnhoven HA, Kriegsman DM, Snoek FJ, et al. Gender differences in health-related quality of life among asthma patients. *J Asthma*. 2003;40:189–199.
 146. Heinonen H, Volin L, Uutela A, Zevon M, Barrick C, Ruutu T. Gender-associated differences in the quality of life after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(5):503–9.
 147. Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Wakasugi T, Yoshihara S, Taniguchi K, vd. Gender differences in health-related quality of life, physical function and psychological status among patients in the early phase following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*. 2013;22(5):1159–66.
 148. Graef DM, Phipps S, Parris KR, Martin-Elbahesh K, Huang L, Zhang H, vd. Sleepiness, Fatigue, Behavioral Functioning, and Quality of Life in Survivors of Childhood Hematopoietic Stem Cell Transplant. *J Pediatr Psychol*. 2016;41(6):600–9.
 149. Ahomäki R, Gunn ME, Madanat-Harjuoja LM, Matomäki J, Malila N, Lähteenmäki PM. Late psychiatric morbidity in survivors of cancer at a young age: A nationwide registry-based study. *Int J Cancer*. 2015;137(1):183–92.
 150. Quality of life in young adults having received a BMT during childhood: a GETMON study. Grupo Español de Trasplante de Médula Osea en el Niño. [europepmc.org \[Internet\]. Available at: https://europepmc.org/abstract/med/9630331](https://europepmc.org/abstract/med/9630331)
 151. Aller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):782.
 152. Miale T, Sirithorn S, Ahmed S. Efficacy and toxicity of radiation in preparative regimens for pediatric stem cell transplantation. I: Clinical applications and therapeutic effects. *Med Oncol*. 1995;12:231–49.
 153. Zinter MS, Holubkov R, Steurer MA, Dvorak CC, Duncan CN, Sapru A, vd. Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Patients Who Survive Critical Illness Frequently Have

- Significant but Recoverable Decline in Functional Status. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(2):330–6.
154. Worel N, Biener D, Kalhs P, Mitterbauer M, Keil F, Schulenburg A, vd. Long-term outcome and quality of life of patients who are alive and in complete remission more than two years after allogeneic and syngeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(9):619–26.
 155. Baker F, Wingard J, Curbow B, Zabora J, Jodrey D. Quality of life of bone marrow transplant long-term survivors. *Bone Marrow Transpl*. 1994;13:589–596.
 156. Molassiotis A, Akker O van den, Milligan D, Goldman J, Boughton B, Holmes J. Molassiotis A, van den Akker OB, Milligan DW, Goldman JM, Boughton BJ, Holmes JA et al. Quality of life in long-term survivors of marrow transplantation: comparison with a matched group receiving maintenance chemotherapy. *Bone Marrow Transpl*. 1996;17:249–258.
 157. Forinder U, Löf C WJ. Quality of life following allogeneic stem cell transplantation, comparing parents' and children's perspective. *Pediatr transplantation*. 2006;10(4):491–6.
 158. Organ toxicity and quality of life after allogeneic bone marrow transplantation in pediatric patients: A single centre retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23(10):1049–53.
 159. Mo X, Xu L, Liu D, Chen Y, Zhang X, Chen H. Health related quality of life among patients with chronic graft-versus-host disease in China. *Chin Med J*. 2013;126:3048–3052.
 160. Lee SJ, Onstad L, Chow EJ, Shaw BE, Jim HSL, Syrjala KL, vd. Patient-reported outcomes and health status associated with chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*. 31 Augustos 2018;103(9):1535–41.
 161. Chiodi S, Spinelli S, Ravera G, Petti AR, Van Lint MT, Lamparelli T, vd. Quality of life in 244 recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 2000;110(3):614–9.
 162. Cutler CS, Koreth J, Ritz J. Mechanistic approaches for the prevention and treatment of chronic GVHD. 2019;129(1):22–30.
 163. Wiener L, Baird K, Crum C, Powers K, Carpenter P, Baker KS, vd. Child and parent

- perspectives of the chronic graft-versus-host disease (cGVHD) symptom experience: A concept elicitation study. *Support Care Cancer*. 2014;22(2):295–305.
164. Löf CM, Winiarski J, Giesecke A, Ljungman P, Forinder U. Health-related quality of life in adult survivors after paediatric allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(6):461–8.
165. Braamse A, Gerrits M, Meijel B, Visser O, Oppen P, Boenink A, vd. Predictors of health-related quality of life in patients treated with auto- and allo-SCT for hematological malignancies. 2012;757–69.
166. Chiodi S, Spinelli S, Ravera G, Petti A, Lint M Van, Lamparelli T, vd. Quality of life in 244 recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 2000;110(3):614.
167. Andorsky D, Loberiza F, Lee S. Pre transplantation physical and mental functioning is strongly associated with self reported recovery from stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:889–95.

10. EKLER

EK-1: SAĞLIK BAKANLIĞI HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU PEDIATRİK ENDİKASYON LİSTESİ

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU PEDIATRİK ENDİKASYON LİSTESİ

TANI	ICD	HASTALIK RİSK GRUBU VEYA EVRESİ	ALLOJENİK HKHT			OTOLOG HKHT	EKLER
			TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	TAM / İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	ALTERNATİF VERİCİ		
Akut Myeloid Lösemi (AML)	C92.0 C92.4 C92.5	TR1-düşük risk ^a	Önerilmez	Önerilmez ^b	Önerilmez	Önerilmez	a: Ek 1 b: Ek 2 c: Ek 3
		TR1-orta risk ^a	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilir	
		TR1-yüksek risk ^a	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir	
		TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir	
		> TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		Relaps/Refrakter ^c (K'de blast < % 15)	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	C91.0	TR1-düşük risk ^d	Önerilmez	Önerilmez ^b	Önerilmez	Önerilmez	b: Ek 2 d: Ek 4 e: Ek 5 f: Ek 6
		TR1-yüksek risk ^d	Önerilmez	Önerilmez ^b	Önerilmez	Önerilmez	
		TR1-çok yüksek risk ^d	Önerilir	Önerilir	Önerilmez ^e	Önerilmez	
		TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez ^f	
		> TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez ^f	
		Refrakter (K'de blast > %5)	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	
Kronik Myeloid Lösemi (KML)	C92.1	Kronik faz-1;	Önerilir ^g	Önerilir ^g	Önerilmez	Önerilmez	g: Ek 7 h: Ek 8
		Kronik faz-1, TKI tedavisine yanıtızsız ^h	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		Akselere, blastik veya kronik faz 2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Jüvenil Myelomonositik Lösemi (JMML)	C93.7 C93.9	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Myelodisplastik Sendrom (MDS)	D46	Bütün evreler	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Non Hodgkin Lenfoma (NHL) ^b	C83	≥ TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir	b: Ek 2
Hodgkin Hastalığı	C81 C81.0 C81.1 C81.2 C81.3 C81.7 C81.9	TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	i: Ek 9
		Primer refrakter ⁱ	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilir	
		Kemosensitif relaps; olog nakil yapılmamış	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
		Kemosensitif relaps; olog nakil sonrası	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
			Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Adrenal Bez Malign Neoplazmi (Nöroblastom)	C74 C74.9	Yüksek risk	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	j: Ek 10
		> TR1	Önerilir ^j	Önerilir ^j	Önerilmez	Önerilir	
Ewing Sarkomu	C40 C41	TR1-yüksek risk	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
		> TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
Beyin tümörleri	C71.6	Medullablastom	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	

TANI	ICD	HASTALIK EVRE	ALLOJENİK HKHT			OTOLOG HKHT	EKLER	
			TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	TAM / İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	ALTERNATİF VERİCİ			
Mezotelyal ve yumuşak doku neoplazmları	C45	TR1 ve evre IV,	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir		
	C48 C49	> TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir		
Germ hücreli tümörler • Over Malign neoplazmı • Testis malign neoplazmı	C56	Progresif hastalık	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir		
	C62	> TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir		
Böbreğin Malign Neoplazmı (Wilms Tümörü)	C64	> TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir		
Retinoblastom	C69.2	Metastatik veya >TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir		
Hemofagositik lenfhistiositoz	D76.1	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez		
Talasemi majör	D56.1	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir ^k	Önerilmez	Önerilmez	k: Ek 11	
Orak hücre anemisi	D57.0 D57.1	Yüksek risk ^m	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	m: Ek 12	
Akkız Aplastik anemi ^p	D61.1 D61.2 D61.3 D61.8	Ağır aplastik anemi ⁿ	Önerilir	Önerilir ^{b,o}	Önerilir ^o	Önerilmez	b: Ek 2 n: Ek 13 o: Ek 14	
Fanconi Aplastik Anemisi	D61.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez		
Yapısal Aplastik Anemi • Diskeratozis Konjenita,	D61.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez		
• Swachman-Diamond,	D61.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez		
• Amegakaryositik trombositopeni	D61.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez		
Aplastik anemi/ Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri	D59.5	Yeni tanı almış	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez		
		Relaps/ Refrakter	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez		
Diamond-Blackfan anemisi	D61.0	HKHT endikasyonu olan tüm hastalar ^p	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	p: Ek 15	
Konjenital Diseritropoetik Anemi	D64.4	HKHT endikasyonu olan tüm hastalar ^r	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	r: Ek 16	
Kostman Hastalığı	D70	HKHT endikasyonu olan tüm hastalar ^s	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	s: Ek 17	
Otoimmün hastalıklar • Crohn Hastalığı	K50	Standart tedavilere yanıt alınamayan bütün olgular	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir		
	• Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)		M32	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez		Önerilir
	• Romatoid Artrit		M05 M06	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez		Önerilir
	• Evans Sendromu		D69.3	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez		Önerilir
• İmmün Trombositopenik Purpura (ITP)	D69.3		Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir		
• Otoimmün Hemolitik Anemi	D59.1		Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir		

TANI	ICD	HASTALIK EVRE	ALLOJENİK HKHT			OTOLOG HKHT	EKLER
			TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	TAM / İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	ALTERNATİF VERİCİ		
Langerhans Hücreli Histiositoz	D76.0	Multisistem tutulum	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
		Relaps	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
Kronik Granülamatöz Hastalık	D71	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Osteopetrozis	Q78.2	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Wolman hastalığı	E75.5	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Mannosidoz (α-Mannosidosis)	E77.1	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Mukopolisakkaridoz (MPS) • I H Hurler	E76.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• I H/S Hurler Scheie	E76.0		Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
• VI Maroteaux-Lamy	E76.2		Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• VII Sly	E76.2		Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Lökodistrofler • Adrenolökodistrofi (ALD)	E71.3	X'e bağlı serebral	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Metakromatik Lökodistrofi (MLD)	E75.2	Jüvenil ve geç başlangıçlı	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Globoid hücre lökodistrofi (Krabbe)	E75.2	Erken ve geç başlangıçlı	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Mitokondriyal Nörogastrointestinal Ensefalomiyopati (MNGIE)	E88.4	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
Primer immün yetmezlikler • Şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID), retiküler disgenezi ile birlikte	D81.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Şiddetli kombine immün yetmezlik [SCID], düşük T ve B hücre sayısı ile birlikte	D81.1	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Adenozin deaminidaz (ADA) eksikliği	D81.3	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Pürin nükleotid fosforilaz (PNP) eksikliği	D81.5	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• MHC-Class II eksikliği	D81.6 D81.7	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• ZAP-70 eksikliği	D81.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Omenn sendromu	D81.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• DOCK 8 eksikliği	D81.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS)	D84.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	

TANI	ICD	HASTALIK EVRE	ALLOJENİK HKHT			OTOLOG HKHT	EKLER
			TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	TAM / İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ	ALTERNATİF VERİCİ		
• Chediak Higashi Send.	E70.3	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Griselli sendromu	L81.6	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Wiscott-Aldrich Send.	D82.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Di George Send. (complete)	D82.1	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Lökosit AdezyonDefekti (Tip 1 ve Tip 3)	D72.8	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• CRAC kanal defektleri	D81.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• CD40 ligand eksikliği	D81.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• CD40 eksikliği	D81.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• DNA-ligaz 4 eksikliği	D81.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Cemunos eksikliği	D81.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• CD3 eksiklikleri	D81.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• IL-10 Reseptör Defekti	D81.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• LRBA Eksikliği	D81.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• IFN-γ reseptör eksikliği	D72.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Otoimmün Lenfoproliferatif Hastalık (ALPS)	D89.8	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Lenfoproliferatif send. SH2D1A, XIAP, Itk defektleri	D89.8	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Hermansky Pudlak tip 2	E70.3	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	
• CD25 eksikliği	D89.8	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• IPEX sendromu	D89.8	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Kikkırdak saç hipoplazisi	D82	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Nijmegen kırılma sendromu	D82	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• İmmün yetmezlik-fasiyal anomali-sentromerik instabilite-ICF-sendromu	D82	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Hiper IgE sendromları	D82.4	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• NEMO gen defekti	D84	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• NF-kB inhibitör alpha eksikliği	D84	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Genetik nedenin bilinmediği diğer kombine immün yetmezlikler	D81.9	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	

EK-2: ‘ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ’ ÇOCUK VE EBEVEYN DEĞERLENDİRME FORMLARI

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Çocuk Değerlendirme Formu (8-12 yaş)

Bir sonraki sayfada senin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin senin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirt.

Eğer senin için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer senin için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer senin için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer senin için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer senin için hemen her zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsan lütfen yardım iste.

Son bir ay içinde aşağıdakiler senin için ne kadar sorun yarattı?

Sağlığım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir	0	1	2	3	4
2. Koşmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
7. Bir yerim acır ya da ağrır	0	1	2	3	4
8. Enerjim azdır	0	1	2	3	4

Duygularım ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissedirim	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşarım	0	1	2	3	4
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler	0	1	2	3	4
3. Yaşıtlarım benimle alay eder	0	1	2	3	4
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam	0	1	2	3	4
5. Yaşıtlarımla oyun oynarken geri kalırım	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unuturum	0	1	2	3	4
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim	0	1	2	3	4
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Ebeveyn Değerlendirme Formu (8-12 YAŞ)

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

- Eğer çocuğunuz için **hiçbir zaman** sorun değilse **0**
Eğer çocuğunuz için **nadiren** sorun oluyorsa **1**
Eğer çocuğunuz için **bazen** sorun oluyorsa **2**
Eğer çocuğunuz için **sıklıkla** sorun oluyorsa **3**
Eğer çocuğunuz için **hemen her zaman** sorun **4** oluyorsa

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek	0	1	2	3	4
2. Koşmak	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak	0	1	2	3	4
5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak	0	1	2	3	4
7. Acısının ya da ağrısının olması	0	1	2	3	4
8. Düşük enerji düzeyi	0	1	2	3	4

Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissetmek	0	1	2	3	4
4. Uyku ile ilgili zorluklar	0	1	2	3	4
5. Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak	0	1	2	3	4

Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşlıları ile geçimi	0	1	2	3	4
2. Yaşlılarının onunla arkadaş olmak istememesi	0	1	2	3	4
3. Yaşlıları tarafından alay edilmesi	0	1	2	3	4
4. Yaşlılarının yapabildiği şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5. Yaşlıları ile oyun oynarken geri kalması	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplayamaması	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unutması	0	1	2	3	4
3. Derslerinden geri kalması	0	1	2	3	4
4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi	0	1	2	3	4

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Ergen Değerlendirme Formu (13-18 YAŞ)

Bir sonraki sayfada sizin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin sizin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer sizin için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer sizin için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer sizin için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer sizin için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer sizin için hemen her zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler sizin için ne kadar sorun yarattı?

Sağlığım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir	0	1	2	3	4
2. Koşmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
7. Bir yerim acır ya da ağrır	0	1	2	3	4
8. Enerjim azdır	0	1	2	3	4

Duygularım ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissedirim	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşıyorum	0	1	2	3	4
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler	0	1	2	3	4
3. Yaşıtlarım benimle alay eder	0	1	2	3	4
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam	0	1	2	3	4
5. Yaşıtlarıma ayak uydurmakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unuturum	0	1	2	3	4
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim	0	1	2	3	4
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Ebeveyn Değerlendirme Formu (13-18 YAŞ)

Bir sonraki sayfada çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

- Eğer çocuğunuz için **hiçbir zaman** sorun değilse **0**
Eğer çocuğunuz için **nadiren** sorun oluyorsa **1**
Eğer çocuğunuz için **bazen** sorun oluyorsa **2**
Eğer çocuğunuz için **sıklıkla** sorun oluyorsa **3**
Eğer çocuğunuz için **hemen her zaman** sorun oluyorsa **4**

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

Fiziksel işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek	0	1	2	3	4
2. Koşmak	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak	0	1	2	3	4
5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak	0	1	2	3	4
7. Acısının ya da ağrısının olması	0	1	2	3	4
8. Düşük enerji düzeyi	0	1	2	3	4

Duygusal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissetmek	0	1	2	3	4
4. Uyku ile ilgili zorluklar	0	1	2	3	4
5. Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak	0	1	2	3	4

Sosyal işlevsellik ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşlıları ile geçimi	0	1	2	3	4
2. Yaşlılarının onunla arkadaş olmak istememesi	0	1	2	3	4
3. Yaşlıları tarafından alay edilmesi	0	1	2	3	4
4. Yaşlılarının yapabildiği şeyleri yapamaması	0	1	2	3	4
5. Yaşlılarına ayak uyduramaması	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplayamaması	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unutması	0	1	2	3	4
3. Derslerinden geri kalması	0	1	2	3	4
4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi	0	1	2	3	4

EK-3: HASTA BİLGİLENDİRME VE GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

MEDİPOL MEGA HASTANESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın hasta veya hasta yakını

Lütfen, elinize verilen bu belgeyi dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili detaylı bilgi belgede var olmakla birlikte sözlü olarak da verilecektir. Bu belgede haklarınız, araştırmanın yararları ve riskleri konusunda detaylı bilgi yer almaktadır. Bu açıklamaların amacı sağlığınız ile ilgili konularda sizi bilgilendirmek ve bu sürece sizi daha bilinçli bir biçimde ortak etmektir. Lütfen, anlamadığınız hususları belirtin. **Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.**

Araştırmanın adı: Kemik iliği nakli yapılan çocuk hastalarda nakil sonrası kronik dönemde muskuloskeletal (kas iskelet sistemi) komplikasyonlarının ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi

Araştırmanın konusu, amacı, kullanılacak yöntem:

Kemik iliği nakli yapılan çocuk hastaların sağlık ilişkili yaşam kalitesi ve bunu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi ('Çocuklar için yaşam kalite ölçeği anketi' uygulanarak)

Araştırmayla ilgili önerilen işlem /süreç:

Araştırmamız için önerdiğimiz işlem/süreç yaklaşık 1 yıldır.

Araştırma sırasında oluşabilecek zararlar veya olası riskler:

Araştırmamızın olası riski yoktur.

Araştırmanın sağlayacağı olası yararlar: Tedavisi kesildikten sonar hastaliksız izlenen çocuklarda sağlık ilişkili yaşam kalitesinin yükseltilmesi ve bunu etkileyen faktörlerin değerlendirilerek düzeltilmesi amaçlanmıştır.

Anestezi: Çalışmanın hiçbir basamağında anestezi ihtiyacı olmayacaktır. Kemik iliği transplantasyonu sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar nedeniyle hastaya uygulanabilecek anestezi çalışma kapsamında değildir.

Araştırmanın finansı: Bu araştırmaya katıldığınız için sizden ek bir ücret talep edilmeyecek ve size herhangi bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sayın hasta/ katılımcı/....., lütfen, aşağıda yer alan yazıları dikkatle okuyunuz ve ilgili boşluğu doldurun ya da ilgili kutucuğu işaretleyin.

1.Araştırma ile ilgili açık ve sade bir ifade ile anlatılan ön bilgileri aldıktan ve elimdeki olur formunu okuduktan sonra araştırmaya davet edildim. konusu daveti;

Kabul ettim. **Kabul etmedim.**

2.Araştırmada dikkat edilecek hususları okudum ve dinledim. Araştırma ile ilgili aklıma takılan soruları sordum. Gereken aydınlatıcı cevapları

Aldım, anladım. **Almadım, anlamadım.**

3.Kimliğimin gizli tutulması ve yalnızca eğitim ve araştırma amaçlı kullanılması koşulu ile bana uygulanacak girişim/televi sırasında fotoğraf çekilmesine ya da kayıt yapılmasına;

izin veriyorum **izin vermiyorum.**

4.Tanısal girişimlerin, tıbbi ve cerrahi tedavilerin yararlarını ve olası risklerini öğrendim, yapılacak işlemleri

.....**kabul ediyorum.****kabul etmiyorum.**

5. Araştırma bilgilendirme sürecine okuma/yazmam olmadığı veya tek başıma karar vermek istemediğim için**katıldı.**

6. Araştırma ile ilgili tarafımdan alınan verilerin gizli tutulacağını,

biliyorum **bilmiyorum**

7. Araştırmadan istediğim zaman çekilme hakkımın olduğunu,

biliyorum **bilmiyorum**

8. Araştırma sonucunda herhangi ücret almayacağımı/vermeyeceğimi;

biliyorum **bilmiyorum**

9. Tıbbi bir risk ortaya çıkarsa ücretsiz tıbbi tedavi yapılacağını

biliyorum **bilmiyorum**

10. Araştırma sonucunun olası faydaları konusunu detaylı

biliyorum **bilmiyorum**

11. Bu araştırmalardan elde edilen verilerin, çocuğumun adı ve kişisel bilgileri kullanılmadan hakemli bilimsel dergilerde Türkçe veya başka dillerde yayınlanabileceğinin bilinciyle

.....**ediyorum.****etmiyorum**

12. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof.Dr.Murat ELLİ'yi0(541)9266555 veya Dr. Aybüke KACIR'I 0(554)3573929 (cep) no'lu telefonlardan ve İMÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

13. Form üç sayfadan oluşmaktadır. Üç sayfa tarafımdan okunmuş, anlaşılmıştır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz ayrılabilceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Araştırmadan Sorumlu Hekimin Adı-Soyadı: Prof. Dr. Murat ELLİ

İmza

Araştırmacının Adı- Soyadı: Asistan Dr. Aybüke Kacır

İmza

Katılımcının Ad-Soyadı:

Adresi:.....

Tel. No:

Kanuni Yeterliliği Olmayan Hastalar İçin Veli / Vasinin Adı-Soyadı:.....

Adresi:.....

Tel. No:

*

*İşaretili bölgeye el yazısı ile okudum anladım yazılıp imzalanacaktır.

EK-4: ÇOCUK RIZA FORMU

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN ÇOCUK RIZA FORMU

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Dr. Aybüke Kacır, kemik iliği nakli yapılan çocuk hastalarımızda bir araştırma yapıyoruz. Kemik iliği nakli yapılan çocuk hastaları kapsayan bu araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Senin de bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Araştırmayı ben, Prof. Dr. Murat Elli ve bazı başka doktorlar ile birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan, nakil süresince sana vermiş olduğumuz tedavilerin yaşam kaliten üzerindeki etkilerini anlayıp ona göre tedaviler vermeyi planlıyoruz. Sana ve diğer çocuk hastalara hastalığın ve tedavisinin yarattığı etkileri öğrenebilmek için 23 sorudan oluşan bir anket yapacağız. Bu araştırmanın sonuçları senin gibi kemik iliği nakli olan çocuklar için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz. Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun adı, soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı, soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı, soyadı, ünvanı: Asistan Dr. Aybüke Kacır

Adres : İstanbul Medipol Üniversitesi, Medipol Mega Hastaneler Kompleksi/ Bağcılar

Tel: 0(554)3573929

11. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.53729
Konu : Etik Kurulu Kararı

21/12/2018

Sayın Dr. Aybüke KACIR

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Kemik iliği nakli yapılan çocuk hastalarda nakil sonrası kronik dönemde muskuloskeletal komplikasyonların ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 21.12.2018 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <https://cbys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden FA53153CXF kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinçiler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kemik iliği nakli yapılan çocuk hastalarda nakil sonrası kronik dönemde muskuloskeletal komplikasyonların ve yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Aybuke KACIR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 600	Tarih: 19/12/2018				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

12. BAŞAKŞEHİR İLÇE MİLLİ EĞİTİM MÜDÜRLÜĞÜ ONAYI



T.C.
BAŞAKŞEHİR KAYMAKAMLIĞI
İlçe Millî Eğitim Müdürlüğü

Sayı : 87234678/20-E.2571594
Konu: Anket Çalışması

06.02.2019

KAYMAKAMLIK MAKAMINA
BAŞAKŞEHİR

İlgi :Dr. Aybüke KACIR'ın 04/02/2019 tarih ve 2296156 sayılı dilekçesi.

Medipol Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümü Araştırma Görevlisi Dr. Aybüke KACIR'ın ilgi dilekçesine istinaden; Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümünde kemik iliği nakli yapılan çocuk hastalarda yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi konulu uzmanlık tez çalışması için yapılacak anket çalışmasının İlçemiz okullarından Şehit Muhammed Eymen Demirci İlkokulu, Prof. Dr. Ahat Andican Ortaokulu ve Başakşehir Kız A.İ.H.L'nde yürütülmesi Müdürlüğümüzce uygun görülmektedir.

Makamlarınızca da uygun görüldüğü takdirde Olur'larımıza arz ederim.

Tahsin NALBANT
Müdür a.
Şube Müdürü

OLUR
06.02.2019
Ramazan YILMAZ
Kaymakam a.
İlçe Millî Eğitim Müdürü

Ek: İlgi Dilekçe ve Ekleri.

İRTİBAT ADRESİ: Başak Mah. Ertuğrul Gazi Cad. No:22/A Başakşehir/İSTANBUL
e. posta:basaksehir34@gov.tr. Tel:0212-488.48.81-83-94-95-96 Faks:0212-488.48.82
Temel Eğitim Bölümü: Şef: A.ÖZYALÇIN / Memur: D.OKAY KULA Dahili:137

Bu evrak güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır. <https://evraksorgu.meb.gov.tr> adresinden b643-bbde-3b57-ba9d-ad03 kodu ile teyit edilebilir.



T.C.
BAŞAKŞEHİR KAYMAKAMLIĞI
İlçe Milli Eğitim Müdürlüğü

Sayı : 87234678/20-E.4590977
Konu: Anket Çalışması
(Düzeltilme-Ek Olur)

04.03.2019

KAYMAKAMLIK MAKAMINA
BAŞAKŞEHİR

İlgi :a)Kaymakamlık Makamı'nın 06/02/2019 tarih ve 2571594 sayılı Olur'u.
b)Dr. Aybüke KACIR'ın 04/02/2019 tarih ve 2296156 sayılı dilekçesi.

Medipol Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü Araştırma Görevlisi Dr. Aybüke KACIR'ın ilgi (b) dilekçesine istinaden, uzmanlık tez çalışması için yapılacak anket çalışmasında İlgi (a) Kaymakamlık Oluru ile uygun görülen onayda adı geçen İlçemiz Şehit Muhammed Eymen İlkokulunda 3. ve 4. sınıf eğitimi olmadığından, aynı anket çalışmasının İlçemiz İBB Fatih Sultan Mehmet İlkokulunda yürütülmesi Müdürlüğümüzce uygun görülmektedir.

Makamlarınızca da uygun görüldüğü takdirde Olur'larınıza arz ederim.

Tahsin NALBANT
Müdür a.
Şube Müdürü

OLUR

04.03.2019

Ramazan YILMAZ

Kaymakam a.

İlçe Milli Eğitim Müdürü

Ek:

- 1) İlgi (a) Kaymakamlık Olur'u.
- 2) İlgi (b) Dilekçe ve ekleri.

İRTİBAT ADRESİ: Başak Mah. Ertuğrul Gazi Cad. No:22/A Başakşehir/İSTANBUL
e. posta:basaksehir34@gov.tr. Tel:0212-488.48.81-83-94-95-96 Faks:0212-488.48.82
Temel Eğitim Bölümü: Şef: A.ÖZYALÇIN / Memur: D.OKAY KULA Dahili:137