

# Transplantasyon Öncesi Hasta Hazırlanması

Fahir ÖZKALEMKAŞ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, uzun süreli sağkalım ve kür şansı sunmakla birlikte, ciddi morbidite ve mortalitesi olan bir işlemdir. Hasta ve yakınlarının bilgilendirilmesi; hasta ve vericinin, psikososyal yön dahil, tam bir medikal ön araştırmadan geçirilmesi; hasta başka bir merkezden transplantasyon merkezine yönlendirildiyse, transplant adaylığından başlayarak uzun süreli izlemi de içine alacak şekilde, yerel hekim ile işbirliği içinde olunması temel noktalardır.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu kısa ve uzun vadede çok değişik etkileri olan ve hastanın ondan sonraki yaşamını belirgin olarak etkileyecek bir tedavi yöntemi olduğundan hasta ve yakınlarının işbirliği olmadan uygulanamaz. Bu nedenle, ayrıntılı bilgilendirme, hastanın onayı ve her dönemde hastanın yardım ve katkısı gereklidir. Transplantasyon, özellikle dayandığı mantık, işlemin kendisi ve oluşturduğu değişiklikler ve olası sonuçlar açısından son derece karmaşık bilgiler içerdiğinden, kavranması zor bir konudur. Hastanın, ciddi hastalık tanısı ve ölümcül olabilecek sonuçlar yüzünden zaten yoğun bir gerilim içinde bulunduğu düşünülürse ek olarak bu bilgileri kısa sürede kavramasını beklemek gerçekçi olmaz. Genellikle transplantasyon hekimleri, bu zor işi başarmak için, kişisel deneyimlerine dayanarak, kendi yöntemlerini geliştirirler. İlk görüşmeden önce hastanın transplantasyonla ilgili genel bilgileri öğrenmesini sağlayacak basit dille yazılmış broşür, kitapçık gibi basılı materyalleri gözden geçirmesine olanak vermek kolaylaştırıcı olabilir. Hasta ile görüşmede mutlaka tartışılması gereken konuların başında hastalığın tanısı, hastalığın durumu ve transplantasyon dışındaki tedavilerle olası sonuç-

lar, gelir. Transplantasyonun, olası olumsuz yönleri hafifletilerek, tek şifa yolu şeklinde sunulması doğru olmaz. Bazı durumlarda transplantasyon endikasyonu çok net değildir. Kar zarar hesabı açısından transplantasyonun, transplantasyon dışı tedavi yöntemleri ile ayrıntılı şekilde tartışılması gerekir. Diğer bir tartışma transplantasyonun zamanlaması ile ilgili olmalıdır. Bazı durumlarda transplantasyon seçeneği makul olarak diğer tedavi yöntemlerinden sonraya ertelenebilir. Daha sonra işleme ilgili kısa ve uzun dönemli istenmeyen etkiler üzerinde durulmalıdır. Olası tüm transplantasyon komplikasyonları mümkün olduğunca net ve tarafsız bir şekilde tartışılmalıdır. Kısa dönemde işleme bağlı ölüm ve diğer ciddi durumlar (yoğun bakım veya yaşam destek ünitesine bağlanma gerekliliği gibi) olasılığından da söz etmek şarttır. Ayrıca ortaya çıkabilecek komplikasyonlarda tetkik için invazif işlemlerin gerekebileceği (açık akciğer biyopsisi, diğer biyopsiler gibi) mutlaka söylenmelidir. Uzun dönemli etkiler içinde ölümcül olmayan ancak yaşam kalitesini belirgin olarak bozabilecek yan etkiler (kronik graft versus host hastalığı gibi) anlatılmalıdır. Özellikle çocuklarda, okuldan geri kalma, büyüme gelişme ile ilgili sorunlar, erişkinlerde iş gücünden geri kalma, kısırlık, seksüel performansın etkilenmesi gibi konular da görüşülmelidir. Görüşmenin açık, hastanın anlayabileceği dilde olması ve soru sormasına fırsat tanıyan bir şekilde yapılması şarttır; çünkü hastanın doğru ve sağlıklı bir karar vermesi ancak bu şekilde olasıdır. Bundan sonra hastanın bilgilendirilmiş olur formunu imzalaması istenir. (Allojeneik transplantasyonda verici ile de açık bir görüşme yapılmalı, olası yan etkiler anlatılmalıdır. Verici adaylara ön yar-

gırsız yaklaşılmalı, bilgilendirildikten sonra, ancak gönüllü iseler yazılı olur alınmalıdır) (1, 2).

### **Tanının Doğrulanması ve Hastalık Durumunun Belirlenmesi**

Tam remisyondaki akut lösemi hastalarında olduğu gibi, bazı hastaların, transplantasyon merkezine geldiklerinde hastalıkları ile ilgili hiç bir belirti ve bulguları olmayabilir. Genel olarak tüm hastalarda transplantasyondan önce tanının doğrulanması şarttır. Bu amaçla tanının konduğu orijinal doku örneklerinin ikinci bir göz tarafından gözden geçirilmesi uygun olur. Tanıda (veya tedavi seçimini etkileyebilecek şekilde, sitolojik/histopatolojik alt tipte) bir şüphe ortaya çıkarsa eski bloklardan yeni preparatlar hazırlanmalı, ek konsültasyonlar yapılmalı; mümkün olan durumlarda yeni biyopsilerden kaçınılmamalıdır(1, 2).

Tanının doğrulanması kadar, tanıdan sonraki sürecin de gözden geçirilmesi büyük önem taşır. Özellikle malignite nedeni ile transplantasyon planlanan hastalarda, hastalığın başlangıçtaki yaygınlığını belirlemeye yönelik önceki tetkikleri (kemik iliği aspirasyon ve biyopsileri, görüntüleme yöntemleri vb) yeniden gözden geçirilmeli; uygulanmış olan tedavilere ait toksiseler belirlenmeli ve hastalığın en son durumu net bir şekilde ortaya konmalıdır. Bunun başlıca nedeni, malign hastalıklardaki transplant uygulamalarında "kemosensitivite" ve transplantasyon sırasındaki "tümör yükü"nü sonucunu doğrudan etkileyen önemli parametreler olmalarıdır. Örneğin kemosensitif olmayan bir Hodgkin dışı lenfoma olgusunda transplantasyonun başarısız olacağı öngörülebilir. Benzer şekilde hastalık ne kadar yaygın ise (tümör yükü ne kadar fazla ise) transplantasyon sonucu da o kadar başarısız olmaktadır. Örneğin hastalığı kemik iliği/kan sınırlarını aşmış (merkezi sinir sistemi, testis, deri gibi ekstremiteler tutulumları olan) akut lösemilerde sonuçlar kemik iliğine sınırlı hastalığı olanlardan daha kötüdür. Bu nedenle transplantasyondan hemen önce bir "yeniden evreleme" yapılması önerilir. Örneğin meme kanseri nedeniyle transplantasyon yapılacak hastalarda, önceki evreleme işlemleri hangi evreyi gösterirse gösterebilir, yeni bir metastatik hastalığı dışlamak için tam bir yeniden evreleme gerekir; çünkü bu durum, erken relapsı göstermede çok kuvvetli bir parametredir.

Otolog transplantasyon planlanan hastalarda genellikle yeni bir kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi gereklidir. Bu işlem özellikle, kemik iliği kaynaklı malignitelerde; fibrozis varlığında veya yakın

zamanda pelvik radyoterapi gibi toksik bir tedavi alanlarda, histolojik olarak kemik iliğinin salim olduğunu dökümanete etmek bakımından önem taşır. Otolog transplantasyonda, kök hücrelerin kemik iliğinden toplanması düşünülüyorsa, doğal olarak kemik iliğinde belirgin tutulumun olmaması istenir. Aslında aynı şey, kök hücrelerin periferik kandan toplanması durumu için de geçerlidir; çünkü uygulanan mobilizasyon rejimleri ile kök hücreler kadar tümör hücrelerinin de perifere geçişi söz konusu olabilir. Transplantasyondan hemen önce alınacak kemik iliği materyali, gros patolojileri ortaya koymaktan öte "minimal rezidüel hastalığı" dökümanete etmeye yönelik daha sofistike incelemelerde de kullanılabilir ki, bu da hastanın sonraki izleminde bir avantaj oluşturabilir. Transplantasyon merkezine remisyonda akut lösemi olarak referans edilen allojenik kök hücre nakli adaylarında, son kemik iliği kontrolünden bir aydan fazla bir zaman geçmişse yeni bir kemik iliği incelemesi istenir (1, 2).

### **Alıcı ve Verici Arasındaki Doku Uyumunun Belirlenmesi**

Doku tiplendirmesi ile ilgili bilgi, hastanın allojeneik transplantasyona aday olup olmayacağını belirleyen en temel verilerdendir. Günümüzdeki allojeneik nakil uygulamaları genellikle doku grubu tam uyumlu kardeşten transplant yapılması şeklindedir (5/6 uyumlu akraba vericiler ile de benzer sonuçlar alınabilir). Akraba olsun veya olmasın birden fazla histokompatibilite loküsünde uyumsuzluk transplantasyona engel kabul edilmekle birlikte günümüzde çok daha az uyumlu başarılı transplantasyon sonuçları da bildirilmektedir. Bu konu ile ilgili ayrıntılı bilgi, "HLA Tiplendirilmesi ve Değerlendirilmesi" başlığı altında aktarılacaktır.

### **Yaş**

Bundan 10-15 yıl önceye kadar birçok transplantasyon merkezi 50 yaşın üzerindeki hastalarda allojeneik kök hücre nakli yapmamaktaydı. Bunun başlıca nedenleri, ileri yaşlardaki hastaların organ sistemlerinin hazırlama rejimini tolere etmelerinin güç olması (erken mortaliteyi arttırmaktadır) ve yaş ilerledikçe graft versus host hastalığının (GVHH) sıklık ve şiddetinin artmasıdır. Ancak son yıllarda daha yaşlı hastalarda da başarılı allojeneik nakil uygulamalarının bildirilmesi ve özellikle hazırlama rejimi olarak mini doz (azatılmış doz) tedavi protokollerinin yaygınlaşmasıyla yaş sınırı 60-70'li yıllara kaymıştır. Otolog transplantasyonda tedavi ile ilintili mortalite belirgin olarak düşük olduğu

**Tablo 1.** Karnofsky performans skoru

Skor	Tanımlama
100	Normal, yakınma yok, hastalık belirtilisi yok
90	Normal aktivitesini yapabilir, hastalığa ait hafif belirti ve bulgular
80	Normal aktivitesini çabalarak yapabilir, hastalığa ait bazı belirti ve bulgular
70	Kendine bakabilir, normal aktivitesini yapamaz veya çalışamaz
60	Arasıra başkasının yardımına gereksinim duyar, fakal gereksinimlerinin çoğunu kendi giderebilir
50	Başkasının yardımına belirgin olarak gereksinim duyar, sık olarak tıbbi yardım gerekir
40	Özel bakım ve yardım gerekir
30	Hospitalizasyon endikedir, kısa sürede ölüm beklenmez
20	Çok hasta, hospitalizasyon şarttır, aktif tedavi desteği gerekir
10	Ölüm çok yakın
0	Ölü

ve GVHH riski olmadığı için yaş sınırı daha yukarı çekilebilir. Destek tedavi olanaklarının gelişmesi ile günümüzde 60-70 yaşlarındaki hastalarda da başarılı bir şekilde olog transplantasyon yapılabilir. Allojenik olsun olog olsun kök hücre naklinde genel olarak kesin bir yaş sınırından bahsetmek zordur, ayrıca hastanın kronolojik yaşından çok biyolojik yaşı (performansı, organ sistemlerinin kapasitesi) dikkate alınması daha doğrudur (1, 3).

### Performans Durumu ve Önceki Tedaviler

Genel olarak hazırlama rejimleri hemen daima, az veya çok, morbiditeye neden olacak şekilde toksiktirler; bu nedenle, transplantasyon adaylarının bu toksisiteyi tolere edebilecek şekilde genel sağlık durumlarının iyi olması istenir. Performans durumunu belirlemede en sık, Karnofsky ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) skorumla sistemleri kullanılmaktadır. Transplant öncesi hastaların performans durumunun Karnofsky'ye göre 70-100 arasında, ECOG'a göre ise 0-3 arasında olmalıdır (Tablo 1 ve 2).

Transplantasyon merkezine gelen hastalar önceden remisyon indüksiyonu amacıyla ya standart dozlarda ya da refrakter/nüks hastalıkları nedeni ile kurtarma amaçlı yüksek doz kemoterapi rejimi almışlardır. Yüksek doz tedavilere ek olarak altta yatan hastalığın kendisi de hastanın genel durumunu olumsuz yönde etkileyebilir. Hazırlama rejiminin potansiyel toksisitesinin önceki tedavilerin toksisitesine ekleneceği hesaba katılmalıdır. Kü-

**Tablo 2.** ECOG Performans skoru

Skor	Tanımlama
0	Tam aktif, hastalık öncesi performans durumu ile aynı
1	Ağır iş yapamaz, ancak gündelik ev veya ofis işlerini yapabilir
2	Gündelik gereksinimlerini karşılayabilir ancak ev veya ofis işlerini yapamaz. Uyanık olduğu zamanın %50'sinden fazlasını yatak dışında geçirir
3	Gündelik gereksinimlerinin sınırlı bir bölümünü yapabilir. Uyanık olduğu zamanının %50'sinden fazlasını yatakta geçirir
4	Yardımsız hiçbir iş yapamaz, tamamen yatağa bağımlı

mülatif dozların hesaba katılması kısa vadede organ sistemlerine getireceği yükün belirlenmesinin yanı sıra, özellikle daha uzun vadede, transplantasyon sonrası ikincil malignite riskini belirlemek bakımından da önem taşımaktadır.

### Organ Sistemlerinin Değerlendirilmesi ve Yandaş Durumlar

Hazırlama rejimlerinin çoğu sadece hematopoetik sistemi değil diğer organ ve dokuları da belirgin olarak etkiler; bu sistemlerin tamamıyla iyi durumda olması durumunda bile hazırlama rejiminin toksisitesi bazı klinik ve laboratuvar değişikliklere neden olabilir. Hazırlama rejiminden başka GVHH ve uzun süreli immünsüpresyon da transplant sonrası bazı ek yükler getirebilir. Doğal olarak önceden organ sistemlerinde sorunları bulunan hastalarda söz konusu ek yükü tolere edilemeyeceği için, hazırlama rejimine bağlı ciddi morbidite ve mortalite ortaya çıkabilir. Bu nedenle tüm hematopoetik kök hücre transplantasyon adayları sistematik sorunlar ve yandaş hastalıklar açısından ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı ve muayene edilmelidir. Özellikle kalp, akciğerler, karaciğer ve böbrekler üzerine odaklanılmalıdır. Subklinik durumları ortaya çıkarmak ve objektive etmek için bazı testlere de gereksinim vardır.

İki boyutlu ekokardiyografi ile ejeksiyon fraksiyonunun %50'den az ölçülmesi ve önceden konjestif kalp yetmezliği öyküsü ciddi bir klinik kardiyotoksitenin habercileridir(4). Klinik ve elektro ve ekokardiyografileri normal olan şahıslarda radyonüklid görüntüleme ve diğer fonksiyonel testlerin rutin olarak yapılması tartışmalı ve muhtemelen gereksizdir. Daha önceden antrasiklin almış ve kardiyak yedeği sınırdan olan hastalarda siklofosamid gibi kardiyak toksisitesi bulunan bir ilacın kullanılması sorun oluşturabilir; bunun yerine total beden ışınlamasına etoposid veya melfelanın eklendiği bir

rejim daha uygun olabilir.

Akciğer fonksiyonlarını değerlendirmede en sık kullanılan testler karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO), zorlu ekspretuar volüm (FEV) ve zorlu vital kapasite (FVC)'dir. Transplantasyon öncesi hafif derecede hava yolu obstrüksiyonu transplantasyondan sonraki bir yıl ve sonrasında FEV ve FVC'nin düşeceğini göstermiştir (FEV'in beklenen değer %80'inden fazla ve DLCO'nun beklenen değer %50'sinden fazla olması istenir). Bleomisin neden olduğu akciğer etkilenmesi en iyi DLCO ile ortaya konabilir. Pulmoner fonksiyonları sınırda olan hastalarda hazırlama rejiminde Biskloraetilnitrozürea (BCNU), busulfan veya total beden ışınlanması kullanılması, intertsiyel pnömoniye yol açarak, ilerleyici solunum yetmezliğine neden olabilir. Transplantasyon sonrası dönemde GVHH gelişmesi solunum fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler (5, 6).

Karaciğer fonksiyon testleri transplantasyon öncesi değerlendirmede rutin olarak yapılır. Bunların içinde özellikle transaminazlar önem taşır. Transplantasyon sonrası dönemde mortalitesi yüksek olduğu için en korkulan komplikasyonlardan biri de karaciğerin venoolüf hastalığıdır (VOD)(5). Transaminaz yüksekliği, vankomisin ve asiklovir tedavileri ile batına uygulanan radyoterapi bu açıdan risk faktörü olarak sayılmaktadır. Merkezler arasındaki VOD sıklıkları açısından çok belirgin farklar olduğu söylenmelidir (ülkemizde beklendiğine göre çok az görülmektedir).

Renal fonksiyonların değerlendirilmesi de rutin tetkikler arasında yer alır. Transplantasyon öncesi kreatinin 1.5 mg/dl'nin altında ve kreatinin klirensinin 60 ml/dak.'nın üstünde olması istenir. Transplantasyon sonrası dönemde kullanılan siklosporin, vankomisin, aminoglikozidler, asiklovir, amfoterisin gibi ilaçlar renal rezervi sınırda olanlarda kolaylıkla sorun oluşturabilir. Daha önceden siklofosamid veya ifosfamide bağlı mesane hasarı söz konusuysa hazırlama rejiminde siklofosamid kullanılmaması uygun olabilir. Ayrıca sisplatin veya yüksek dozda melfelan içeren hazırlama rejimleri renal açıdan risklidir. Öte yandan daha önceden renal fonksiyonları etkilenmiş multipl miyelomalı hastalarda başarılı bir şekilde yüksek doz melfelanla başarılı sonuçlar alınabilmektedir (7).

Ayrıca siklosporin, takrolimus veya steroidlerin hipertansiyonu olanlarda sorun oluşturabileceği, Steroidlerin ve hiperalbuminasyonun glüköz intoleransını arttırabileceği, hazırlama rejimlerinin ve kortikosteroidlerin katarakta yol açabileceği akıld tutulmalıdır. (Oftalmolojik değerlendirme bunun

dışında, önceden var olan CMV veya toksoplazmozisi de değerlendirme açısından önem taşır.)

Genel olarak söylemek gerekirse tıbbi değerlendirilmede ortaya çıkan risk profili, transplantasyondan umulan yarar ile birlikte değerlendirilmelidir. Hafif (bazı hastalarda orta düzeyde organ fonksiyon bozukluğu) mutlak bir kontrendikasyon gibi düşünülmemekle birlikte en azından transplantasyonu geciktirebilir. Transplantın hemen yapılmasının arzulandığı durumlarda bu durum, en azından o an için, tedavinin yararını tartışmalı hale getirebilir.

### Enfeksiyonlar

Hematopoetik kök hücre transplantasyonunda hazırlama rejimine bağlı olarak ortaya çıkan nötropeni, enfeksiyonları kolaylaştıran en önemli faktördür. Mukoza bütünlüğünün bozulması, uzun süreli kateterler ve aylarca sürebilen hümmoral ve hümmoral immün yetmezlik ve allojeneik transplantasyonda GVHH enfeksiyonları kolaylaştıran diğer önemli etkenlerdir. Transplantasyona bağlı ortaya çıkan bu çok sayıdaki kolaylaştırıcı etkenden ötürü işlemi izleyen dönemlerde hastaların normal immün sisteme sahip kişilerle karşılaştırıldığında sorun oluşturmayacak etkenlerle ciddi sorunlar yaşaması doğaldır. Bu nedenlerle transplantasyon öncesi dönemde hasta enfeksiyonlar yönünden dikkatli bir şekilde gözden geçirilmeli ve işlemden sonraki dönemde ek sorun oluşturabilecek sorunlar mümkün olduğunca önceden çözümlenmelidir. Enfeksiyonlara yatkınlık açısından transplantasyon adayları arasında farklılık olabilir. Örneğin ilk tam remisyonadaki bir akut lösemi olgusu, tekrarlayan nöksleri olanlara veya ileri evre bir lenfoma veya miyelom olgusuna göre immün sistemi çok daha iyi korunmuş olduğu için daha az risk altındadır. Ayrıca hastaların ek bir immün yetmezlik nedeni taşıyor olmalarının (diyabet gibi) enfeksiyon riskini arttıracağı akıld tutulmalıdır.

Enfeksiyonlar açısından diğer bir sorun, acilen transplantasyon yapılması gereken ancak aktif ciddi enfeksiyonu olan hastalardır. Transplantasyondan sonraki dönemdeki uzun ve derin nötropeni enfeksiyon kontrolünü daha da güçleştireceğinden bu hastaların enfeksiyon hastalıkları tam olarak düzeltilene kadar transplantasyonun geciktirilmesi gerekebilir. Öte yandan bazı durumlarda hastadaki söz konusu enfeksiyonun başlıca nedeni başka yollarla düzelmeyen ve ancak başarılı bir transplantasyonu takiben düzelmesi umulan bir nötropeni olabilir. Bu durumda transplantasyonun çok fazla geciktirilmesi doğru olmayabilir. Böyle

durumlarda enfeksiyon tedavisi ve transplantasyon zamanlaması her hasta için ayrı ayrı planlanmalıdır; çoğu zaman enfeksiyonu kontrol altına almaya yönelik tüm imkanların seferber edilmesini takiben çok beklenmeden transplantasyona geçilmesi makul bir yol olabilir.

Nötropenin sorun olmadığı ve transplantasyonun aciliyet gerektirmediği diğer tüm durumlarda tüm aktif enfeksiyonlar (tonsillit, diş absesi, sinüzit, alt solunum yolu enfeksiyonu, üriner ve pelvik enfeksiyonlar vb) transplantasyon önce tam olarak düzelene kadar tedavi edilmelidirler. Bu alanlardaki enfeksiyonları saptamak ve tedavi etmek için ilgili bölümlerle (Kulak Burun Boğaz, Diş Sağlığı, Dermatoloji, Proktoloji, Jinekoloji gibi) konsültasyonlar yapılmalıdır.

Ciddi ancak klinik olarak düzelmiş enfeksiyonlar ayrı bir sorun oluşturabilir; bunun en sık örneğini önceki tedaviler sırasında geçirilmiş olan invazif fungal enfeksiyonlar oluşturur. Klinikte bu enfeksiyonlar arasında en sık sorun olanlar: invazif aspergilloz (özellikle invazif pulmoner aspergillozis) ve hepatosplenik kandidozdur. İnvazif pulmoner aspergilloz özellikle allojeneik transplantasyon için önemli bir engel oluşturabilir. Bir çok merkez bu olgularda allojeneik transplantasyonu kontrendike görmektedir; bununla birlikte başarılı sonuç bildirilenler de vardır. Önceden tedaviye çok iyi yanıt veren hastalar hazırlama rejiminden önce antifungal verilip risk ortadan kalkıncaya dek (engrafman olana, GVHH gelişenlerde bu durum kontrol edilene dek) devam edilmesi (sekonder profilaksi) önerilebilir. Akciğerde cerrahi ile çıkarılmaya uygun tek odağı/odakları olanlarda hazırlama rejiminden önce bunların çıkarılması diğer bir öneri olarak göze çarpmaktadır. Otolog transplantasyon, transplantasyon sonrası GVHH için immünsüpresyon gerektirmediği ve çoğu zaman nötropeni süresinin daha kısa olması nedeni ile invazif aspergilloz açısından allojeneik kadar sorun oluşturmaz. Hepatosplenik kandidoz için de benzer yaklaşım geçerlidir. Hazırlama tedavisinden önce amfoterisine başlanıp tam olarak engrafman gerçekleşene dek devam edilirse sorun oluşturmayabilir(1, 8-11).

Transplantasyon adayları rutin olarak hepatit A, B ve C serolojisi açısından gözden geçirilmelidir. Geçirilmiş A hepatiti herhangi bir sorun oluşturmaz, transaminazların yüksek olduğu akut dönemde karaciğer ile ilgili komplikasyon riski nedeni ile bu hastalarda transplantasyon enzimler normale dönene kadar ertelenmelidir. Akut B hepatiti için de aynı öneri geçerli olmakla birlikte bu virus taşıyıcılığa yol açabildiği için öneriler bu kadar net

değildir. Genel olarak taşıyıcılık durumu kesin bir kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte, bu hastalarda reaktivasyondan korkulur. Hatta aynı olasılık, çok daha düşük olmakla birlikte, daha önceden B virusu ile karşılaşmış bağışıklık geliştirmiş olanlarda bile (anti HBsAg pozitifliği) söz konusu olabilir. Öte yandan bazen de taşıyıcı bir şahısa B hepatitine karşı bağışıklık bir vericiden transplantasyon yapıldığında virusun kandan temizlenmesi söz konusu olabilir. Bu nedenlerle B hepatit taşıyıcıları için çok kesin önerilerde bulunmak zordur. C hepatiti ile ilgili veriler daha da az kesindir. Transplantasyon adayları, çoğu zaman hastalıkları nedeni ile çok sayıda transfüzyon yapılmış olarak gelirler ve beklendiği üzere bu hasta popülasyonunda C virusuna maruz kalmış olasılığı yüksektir. Bu hastalarda, transplantasyon sonrası karaciğer fonksiyon testlerinin bozulma ve olasılığının daha yüksek olduğu söylenebilir (1, 2, 12, 13).

Aktif sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu transplantasyona engel oluşturur. Pratikte daha sık karşılaşılan durum ise alıcının daha önceden CMV ile karşılaşmış olmasıdır. Transplantasyon sırasında ve sonrasında kazanılan CMV enfeksiyonunun mortalitesi yüksektir. Bu nedenle alıcının CMV negatif olduğu durumlarda enfeksiyon riskini azaltmak bakımından vericinin ve uygulanacak tüm kan ürünlerinin seronegatif olduğundan emin olunmalıdır.

Günümüzde genel olarak Human İmmün Deficiency Virus (HIV) pozitif hastaların da transplantasyon için uygun aday olmadıkları kabul edilmekle birlikte olumlu bir sonuç alınabilmesi için yoğun çaba sarf edilmektedir. Transplantasyonda enfeksiyonlar ile ilgili daha ayrıntılı bilgi ilgili bölümlerde anlatılacaktır.

### **Transfüzyon Öyküsü**

Daha önceden çok sayıda transfüzyon yapılmış olan hastalarda transfüzyonların tipi, sonuçları ve transfüzyon reaksiyonları hakkında bilgi edinilmelidir. Örneğin aplastik anemide çok sayıda transfüzyon yapılmış olması (günümüzde geçmiş yıllara göre daha az rastlanmaktadır) transplantasyon sonuçlarını ve hazırlama rejimi tipini seçerken etkili olabilir. Yine aplastik anemili hastalarda yakın aile üyelerinden transfüzyon yapılmış olması graft yetersizliği olasılığını arttırabilir. Akut lösemili hastalarda da sık transfüzyon öyküsü alındık bir durumdur ve bu hastalarda sıkça karşılaşılabilecek bir sorun trombosit süspansiyonlarına karşı alloimmünizasyon sonucu direnç gelişmiş olmasıdır. Önceki eritrosit süspansiyonlarının sayısının bilin-

mesi özellikle demir yüklenmesi açısından önem taşımaktadır; demir birikimi olan hastalarda veno-oklüzif hastalık olasılığı artabilir. Demir birikimi ve şelasyon tedavisi açısından özellikle talasemik hastaların değerlendirilmesi şarttır. Bir grup hasta da (örneğin birinci kronik faz kronik miyelositik lösemi, lenfoma, meme kanseri gibi) hiç trasnfüzyon yapılmadan transplantasyon merkezine gelmiş olabilirler.

Bilindiği gibi alıcı ile verici arasındaki ABO uyumsuzluğu allojeneik transplantasyona engel oluşturmaz. Majör uyumsuzluk (alıcı serumunda verici eritrositlerine karşı alloantikör varlığı) graftaki çok sayıdaki eritrositin hemolizine yol açacağından bazı önlemlerin alınması gerekir. Minor uyumsuzluk (verici plazmasında alıcı eritrositlerine karşı alloantikör varlığı) daha az soruna yol açar; bu durumda graftaki plazmanın uzaklaştırılması gerekebilir. ABO uyumsuzluğu durumunda bu modifikasyonların yapılması ve hastaya yeterli transfüzyon desteği sağlanması açısından aferez ünitesi ve kan bankasının aktif yardımı gerekir. (Bak. ABO Uyumsuz Hematopoetik Hücre Transplantasyonu ve Transplant Hastalarının Transfüzyon Desteği)

### Allerjik Durumlar

Allerjik durumların belgelenmesi açısından ayrıntılı sorgulama yapılmalıdır. Özellikle allopurinol, beta laktam antibiyotik, ko-trimaksazol ve amfoterisin B gibi transplantasyon sırasında ve sonrasında kullanıma olasılığı yüksek ilaçlara allerji sorgulanmalıdır.

### Beslenme Durumu

Çok sayıda transplantasyon (2238 hasta) olgusunu içeren klinik bir çalışmada hastaların ağırlıkları ile sağ kalımları arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada ağırlıkları, ideal beden ağırlığının %95'inden az olanlar ile %145'inden fazla olanlarda relaps dışındaki nedenlere bağlı mortalite oranının arttığı saptanmıştır. En kötü sonuçlar ise beden ağırlığı ideal beden ağırlıklarının %85'inden az olan hastalarda alınmıştır (14). Bu nedenle kaşeksisi veya morbid obezitesi olan hastalarda bu durumun, transplantasyon takviminin el verdiği ölçüde, düzeltilmesi gerekir. Beslenme durumunun saptanmasında sofistike laboratuvar tetkiklerine veya antropometrik ölçümlere gerek görülmemekte, klinik değerlendirme ve laboratuvar parametresi olarak albumin veya daha iyisi prealbuminin ölçümü yeterli bulunmaktadır .

Beden ağırlığı ile ilişkili diğer bir konu da, ha-

zırlama rejiminde kullanılan ilaçların dozlarının ideal kilo üzerinden hesaplanmasıdır. Bu durum gerçek kilosu ile ideal kilosu arasında önemli fark bulunan hastalarda sorun oluşturabilir. Örneğin morbid obez bir kişide doz gerektiğinin çok altında kalarak, yeterli immünsüpresyon veya yeterli tümör azaltılması gerçekleşmeyebilir. Böyle durumlarda doz hesabı yapılırken hastanın ideal beden ağırlığına ek olarak gerçek ağırlık ile ideal olan arasındaki ağırlığın %40'nun da eklenmesi önerilmektedir (1). Örneğin ideal ağırlığı 80, gerçekteki ağırlığı 120 kg olan bir hastada doz hesabı 96 kg üzerinden yapılır.

### Psikososyal Durum

Bazı transplantasyon merkezlerinde transplantasyon adayları rutin olarak psikososyal değerlendirmeye alınırlar. Rutin değerlendirme şart görülmemekle birlikte; psikolojik durumu labil olan, bilinen bir psikiyatrik rahatsızlığı bulunan veya bunlardan şüphelenilen durumlarda ayrıntılı bir psikiyatrik değerlendirmenin önemi açıktır. Transplantasyon adaylarında anksiyete ve reaktif depresyon durumu sıktır; bu doğal tepkileri temelde ciddi ruhsal sorunları olan hastalardan ayırt etmek şarttır: Patolojik bir durum söz konusu ise hastanın anlatılanları gerçekte ne kadar anladığı şüpheli hale gelir. Bu durum, özellikle hastalardan bilgilendirilmiş olur almada mutlak hesaba katılmalıdır. Transplantasyon sonrası dönemde gerekebilecek invazif veya ağırlı durumları organik olduğu kadar psikolojik olarak da tolere edebilme yetenekleri açısından hastalar değerlendirilmelidir. Aksi taktirde daha sonra bu işlemler için hastanın onayını almak ve onunla işbirliği yapmak zor olacaktır. İdeal olanı transplantasyon öncesinden başlayarak tüm transplantasyon sürecince ekibe dahil olan bir psikolog/psikiyatrin aktif yardımını almaktır (bak. Liyezon psikiyatrisi). Hastaların sigara ve ilaç bağımlılıkları varsa ortaya konmalıdır. Adayların transplantasyondan önce yeterli bir yoksunluk dönemini atlatabilmiş olmaları şarttır (1).

Hastanın sosyal yönden değerlendirilmesi; aile ve işi ile ilgili özellikler, bakımda yardımı olabilecek yakın çevresindeki kişilerin belirlenmesi, ekonomik durum ve sosyal güvence, yaşadığı yer, konaklama ve merkeze gidip gelme olanakları gibi noktaları kapsar. Özellikle ülkemizde bu faktörlerin transplantasyon sonuçlarını en az klasik parametreler kadar etkilemesi söz konusu olabilir.

Transplantasyon öncesi alıcının değerlendirilmesi ile ilgili bazı noktalar Tablo 3'de listelenmiştir.

**Tablo 3.** Transplantasyon alıcısının değerlendirilmesi (15)

Tam öykü: ilaç alışkanlıklar, alerjiler, alkol ve sigara öyküsü, transfüzyonlar, gebelikler, düşüklükler, seksüel öyküyü içermeli
Tam fizik muayene: Nörolojik değerlendirme ve performans durumunun değerlendirilmesini içermeli
Kemik iliği aspirasyonu, + sitogenetik, tomber ponksiyon, bilgisayarlı tomografiler, gallium sintigrafisi, HLA tiplendirilmesi
Tam kan sayımı, biyokimya, lipid profili, laktat dehidrojenaz, ferritin, tiroid stimulan hormon, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanları, kan grubu, idrar tetkiki
Göğüs radyogramı ve akciğer fonksiyon testleri
Radyonüklid ventrikulogram veya ekokardiyogram; elektrokardiyogram
Seroloji: sitomegalovirus; herpes simpleks, hepatit A, B, C; varisella; Epstein-Barr virus; human immünyetmezlik virusu, sifilis ve toksoplazma testleri
Beta-human koryonik gonodotropin
Erikek: Sperm saklanması; kadın: oosit dondurulması

### Donör Seçimi ve Donörün Değerlendirilmesi

Transplantasyona karşı diğer tedaviler; transplantasyon yapılacaksa allojeneğe karşı otolog transplantasyon; allojeneik transplantasyon yapılacaksa kemik iliğine karşı periferik kan, donörü ilgilendiren tartışma noktalarıdır. Birden fazla verici aday varsa hangisinin yeğleneceği de diğer önemli bir soruyu oluşturmaktadır. Burada, söz edilen tartışma noktalarına örnekler verilecek, daha sonra donör tercihleri ve değerlendirilmesi özetlenecektir.

ATG bazlı tedaviler aplastik anemili hastalarda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Hastanın yaşı ve hastalığa ait diğer kişisel risk faktörleri, vericinin özellikleri (yaş, transplantasyonla geçebilecek hastalık taşıması, gebe olması vb) hesaba katılarak karar kişiselleştirilmelidir. Benzer şekilde belirli bir risk profilindeki (transplantasyonla ilintili mortaliteyi yükselten risk faktörleri varsa) kronik miyelositik lösemili bir hastada HLA uygun verici olsa bile STI-571 tedavisi önerilebilir. Verici olmadığı için allojeneik transplantasyon yapılamayan bir çok durumda alternatif olarak otolog transplantasyon uygulanabilmektedir. Ancak bazen uygun verici bulunsa bile allojeneik transplantasyonun uygun olmadığı hastalar olabilir. Örneğin bir çok solid tümörde mevcut hazırlama rejimleri ile elde edilecek yarar, işlemle ilgili morbidite ve mortalite dikkate alındığında, az olduğundan allojeneik transplantasyon rasyonel görülmeyebilir. Genel olarak söylemek gerekirse otolog transplantasyonda nüks yaşamı kısıtlayan bir sorun iken allojeneik transplantasyonda işleme ait erken mortalite ve GVHH

sorun olmaktadır. Bu durum allojeneik transplantasyonla nüks olmasa bile sağkalım eğrilerinde otoloğa karşı bir üstünlük sağlanamamasına neden olabilir. Öte yandan genellikle GVHH'na paralel giden graft versus lösemi/myelom (genel olarak graft versus tümör) etkileri GVHH'na ait dezavantajı bir noktada dengelemektedir. İyi bir allojeneik transplantasyon endikasyonu ve olanağı bulunduğu kök hücre kaynağı olarak kemik iliğinin mi, periferik kanın mı kullanılacağı diğer önemli bir tartışma konusunu oluşturmaktadır. Genel olarak her ikisi de donör açısından, tercih nedeni olabilecek belirgin farklılıklar içermekle birlikte, kabul edilebilir minimal bir riskle gerçekleştirilebilir. Buradaki kararı, tanı ve kişisel olarak hasta profili etkileyebilir. (Daha ayrıntılı bilgi için, "Hücre Kaynağı Belirlenmesi ve Seçimi" konusuna bakılabilir.)

Allojeneik transplantasyon farklı donör seçenekleri ile gerçekleştirilebilir. Genel olarak varsa, en uygun donörler tek yumurta kardeşleridir (singenetik transplantasyon); ancak bu tür transplantasyonda graft versus tümör etkisinin olmaması nüks olasılığını arttırmaktadır. Bu nedenle nüks olasılığı yüksek bir durumda tek yumurta ikizi uygun donör olmayabilir. İkinci seçenek "HLA tam uyumlu kardeş"dir. HLA antijenleri Mendel kuralına uygun kalıtıldığından iki kardeş arasında böyle bir uyum olma olasılığı matematiksel olarak %25'dir (gerçekte biraz daha yüksek olabilir). Doğal olarak kardeş sayısı arttıkça olasılık artar. Uyum olasılığını hesaplamada şu formül kullanılabilir:  $p = 1 - (0.75)^n$ . Buradaki n sayısı kardeş sayısını temsil etmektedir. Örneğin 4 kardeşi olan bir hasta için bu oran  $1 - (0.75)^4 = \%68$  civarındadır. Çok sayıda kardeşin bulunduğu geniş ailelerde bu nedenle birden fazla tam uyumlu donör adayı bulunabilir. Tam uyumlu kardeş bulunmadığında diğer seçenekler "bir antijen uyumsuz" akraba vericiler veya HLA tam uyumlu (tercihen tiplendirilmesi moleküler yöntemlerle yapılmış) akraba olmayan donörlerdir. Diğer seçenekler (haploidentik transplantasyon, kordon kanı, ksenotransplantasyon vb) rutin klinik kullanım açısından fazla yer işgal etmemektedir.

Birden fazla HLA tam uyumlu kardeşin varlığında şu noktalara dikkat edilerek seçim yapılmalıdır: i) Donörün onayı (gönüllülük): İster tek ister birden fazla adaydan biri olsun, yazılı onayı olmayan kişilerden kök hücre alınmaz. HLA uyumu varlığında otomatik olarak kişiye verici olduğu önyargısı ile yaklaşılması doğru değildir. Bu kişiler "tam bir bilgilendirme" yapıldıktan sonra "gönüllü"

**Tablo 4.** Transplantasyon vericisinin değerlendirilmesi (15)

Tam uyku (IV ilaç kullanımı, hipertansiyon, sigara, transfüzyon öyküsü, gebelikler, düşüklük, aşılarda içerme) ve tıbbi muayene  
 Tam kan sayımı, biyokimya, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanları, Glukoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği taraması  
 Semiyotik: Aıcık gibi  
 İdrar tetkiki, göğüs radyogramı (opsiyonel), elektrokardiyogram  
 En azından donasyondan önceki 2 hafta içinde etanol vb kemik iliği baskılayıcı potansiyeli olan madde ve aspirin gibi antitrombotik ilaç alınmamış olmak; donasyondan önceki 24 saat içinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç alınmamış olması  
 Kadınlarda ortalama eritrosit hacmi kontrol edilir gerekirse demir eksikliği giderilir  
 Gerekli olduğunda beta-human koryonik gonadotropin  
 Otolog kan kullanımı için bir veya iki ünitelik filobotomi (gerekliyse)

**Tablo 5.** Lansky skalası (1-16 yaş arasındakiiler için önerilir)

Skor	Tanımlama
100	Aktifitesi tam, normal
90	Fizik aktivitede hafif düzeyde kısıtlanma
80	Aktif, fakat çabuk yoruluyor
70	Oyun aktivitesinde hem daha fazla kısıtlılık hem de daha az zaman geçirme
60	Aktif oyuna minimal katılım, belirgin aktivitede yavaşlama
50	Aktif olarak oyun oynayamaz, sakin oyun ve aktivitelere katılabilir
40	Çoğu zaman yataklı; sakin oyunlara katılabilir
30	Yataklı; sakin oyunlar için bile yardıma gereksinim duyar
20	Genellikle uyur; ancak çok pasif aktivitelere katılabilir
10	Yanıtız
0	Ölü

iseler ancak ondan sonra diğer değerlendirmelere geçilir. ii) Yaş ve genel sağlık durumu: Genel sağlık durumunun iyi olması ile birlikte genel olarak donör yaşının 65-70'in üstünde olmaması istenir. Bunun başlıca nedeni yaşın ilerlemesi ile GVHH görülme olasılığının artmasıdır. Küçük çocuklardan da hematopoetik kök hücre alınması olasıdır, ancak bu durum bazı özel noktalara dikkat gerektirir. iii) Cinsiyet: Cinsiyet uyumsuzluğunda, özellikle çocuk doğurmuş kadından erkek vericiye transplantasyonda GVHH riski arttığı için bu vericiler tercih edilmeyebilir. (Öte yandan kadından alınan kök hücrelerin engraftmanı kolaylaştırma veya relapsı azaltma gibi özellikleri olabilir, ayrıca kimerizm analizinde avantaj sağlayabilirler) iv) CMV serolojisi: Hastanın CMV yönünden seronegatif olduğu durumlarda vericinin CMV negatif olması istenir. (Seropozitif hastalarda ise seropozitif bir verici belki de avantaj sağlar). v) ABO grubu, çok büyük bir önemi olmamakla birlikte, diğer tüm koşulların eşit olduğu durumlarda, işlemi teknik olarak karmaşıktığından, ABO uyumlu vericiler tercih edilebilir (2).

Donörler yukarıda söz edildiği gibi yaş, cins gibi GVHH gelişmesini etkileyen yönler bakımından genel olarak değerlendirilirler. Donörün tıbbi yönden gözden geçirilmesinde temel noktalardan biri genel/bölgesel anestezi alacaksa, bu işlemin riski açısından yapılan değerlendirmedir. Tamamıyla sağlıklı birinin ciddi bir morbidite/mortalite riskine atılmaması gereği açıktır. Diğer önemli noktalar hastalık geçişi açısından yapılan değerlendirmelerdir. Ayrıca donörler transplantasyon sonrası dönemde engraftmanın belirlenmesine yarayacak laboratuvar bulguları açısından da incelenmelidirler.

Değerlendirme tam ve kapsamlı bir anamnez ile başlamalıdır. HIV giderek artan bir endişe kaynağı olduğundan anamnezde bu riski belirleyebilecek noktalar üzerinde hassasiyetle durulmalıdır. Hepatit B/C ve Epstein-Barr (EBV) enfeksiyonları sorun oluşturabilir. Transplantın acil olmadığı durumlarda veya diğer başarılı tedavi seçeneği varlığında (Aplastik anemide immünsüpresif tedavi veya birinci remisyonda akut miyeloid lösemide konsolidasyon/intensifikasyon kemoterapileri ile devam etmek gibi) transplantasyon bu tedavi yöntemleri başarısız kalana kadar ertelenebilir ve bu süre içinde vericinin tedavisi (interferon, antiviraller) yapılmaya çalışılabilir. Donör ün değerlendirilmesi ile ilgili bazı noktalar Tablo 4'de görülmektedir.

### Çocuk Yaş Grubundaki Transplantasyon Adayları

İlkel olarak erişkinler için yukarıda bahsedilen noktalar (bilgilendirme, hastalık ve remisyon durumu, transplantasyon öncesi performans durumu, psiko-sosyal yönler vb) çocuk yaş grubu için de geçerlidir. Ancak doğal olarak çocuk yaş grubunda bu hususların hemen her birinde özellik arzeden farklılıklar söz konusudur. Ayrıca erişkinler için söz konusu olmayan, bu yaş grubuna özgü birçok sorun da eklenince bunların tamamının aktarılması bu yazı hacminin çok ötesine geçeceğinden burada yalnızca bazı noktalara değinilmekle yetinilecektir.

Erişkinlerden önemli farklılıklardan biri bilgilendirilmiş olur alma ile ilgilidir. Doğal olarak bu yaş grubunda çocuğun anne babası veya yasal vasilerinden izin alınması gerekmektedir. Her yaşta-



ki çocukla işbirliği önemli olduğu için çocuğun olgunluk durumuna göre mümkün olduğunca bilgilendirilmesi ve karar süreçlerine aktif olarak katılması önerilir. Transplantasyon önerisinde bulunurken yarar/risk analizi yapıldığında çocukların, erişkinden farklı olarak kurtarıldığı takdirde yaşayabileceği yıl olarak önlerinde daha uzun bir süre olabileceği hesaba katılmalıdır (Bu bazen biraz daha risk almayı makul hale getirebilir). On altı yaşın altındakilerde transplantasyon öncesi performans değerlendirmesinde erişkinden biraz daha farklı bir skala kullanılabilir (Lansky Play-Performance Skalası, Tablo 5).

Organ sistemlerinin gözden geçirilmesinde klinik şüphe yoksa, özellikle hastanın koordinasyonu gerektiren bazı testler ihmal edilebilir (örneğin solunum fonksiyon testleri). Transplantasyon sonrası çocuğa özgü bir sorun olarak normal büyüme ve gelişmesinin duraksaması baştan itibaren hesaba katılmalı, hazırlama rejimi seçiminden izlemlere kadar her aşamada bu durum göz önünde tutulmalıdır. Son olarak kolayca öngörüleceği gibi çocuk yaş grubu ile ilgili psikososyal sorunlar çok daha çeşitli ve her olguya özgü olma eğilimindedir. Bu nedenle yaklaşımda o olgunun özellikleri ve hekimin deneyimi ayrıca önem taşır (1).

#### KAYNAKLAR

- Blume KG, Amylon MD: The evaluation and counseling of candidates for hematopoietic cell transplantation. In: Hematopoietic Cell Transplantation Second Edition Ed. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ Blackwell Science Malden MA 1998; pp: 371-80.
- Phillips GL: Preparation for Stem Cell Transplantation. In: A guide to blood and marrow transplantation Springer Berlin 1999 pp: 35-50.
- Villela L, Sureda A, Canals C et al. Low transplant related mortality in older patient with hematologic malignancies undergoing autologous stem cell transplantation. Haematologica 2003; 88:300-5.
- Trigg ME, Finlay JL, Bozdech M, Gilbert E: Fatal cardiac toxicity in bone marrow transplant patient receiving cytosine arabinoside, cyclophosphamide, and total body irradiation Cancer 1987; 59:38-42.
- Goldberg SL, Klumpp TR, Magdalinsky AJ, Mangan KF: Value of the pretransplant evaluation in predicting toxic day-100 mortality among blood stem-cell and bone marrow transplant recipients. J Clin Oncol 1998; 16:3796-802.
- Ho VT, Weller E, Lee SJ et al: Prognostic factors for early severe pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2001; 7:223-9.
- Parikh CR, McSweeney PA, Korular D et al: Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Kidney Int 2002; 62:566-73.
- Sevilla J, Hernandez-Marever D, Aguado MJ et al: Autologous peripheral blood stem cell transplant in patients previously diagnosed with invasive aspergillosis. Ann Hematol 2001; 80:456-9.
- Mikhailow G, Laporte JPh, Lesage S et al: Autologous bone marrow transplantation is feasible in patient with a prior history of invasive pulmonary aspergillosis. Bone Marrow Transplant 1996; 17:569-72.
- Hermann S, Klein SA, Jacobi V et al: Older patients with high risk fungal infections can be successfully allografted using non-myeloablative conditioning in combination with intensified supportive care regimens British J Haematol 2001; 113:446-54
- Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA: Hepatosplenic candidiasis-a contrindication to marrow transplantation? Blood 1994; 84:2811-4.
- Strasser SI, McDonald GB: Hepatitis viruses and hematopoietic cell transplantation: a guide to patient and donor management. Blood 1999; 15:1127-36.
- Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL et al: Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. Hepatology 1999; 29: 1893-9.
- Deeg HJ, Seidel K, Bruemmer B et al: Impact of patient weight on non-relapse mortality after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1995; 15:461.
- Antin JH, Kernan NA: Hematopoietic stem cell transplantation. In: Blood Principles and practice of hematology Second Edition Ed. Handin RI, Lux SE, Stossel TP Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2003, pp:2134-90.