

Hematopoetik kök hücre nakli sonrası santral sinir sistemi komplikasyonları ve radyolojik bulguların sağkalım üzerine etkisi

Effect of central nervous system complications and radiologic findings on patients' survival after hematopoietic stem cell transplantation

Nurşah Eker¹, Kamil Karaali², Funda Tayfun¹, Gülsun Tezcan¹, Vedat Uygun¹, Mediha Akcan¹, Elif Güler¹, Volkan Hazar¹, Akif Yesilipek¹, Alphan Küpesiz¹

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Öz

Amaç: Çalışmamızda, merkezimizde hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan çocuk hastalarda santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları ve pozitif radyolojik bulguların sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ağustos 1998-Ocak 2014 yılları arasında merkezimizde HKHN yapılan 489 olgudan, nakil dönemi veya sonrasında nörolojik bulgu gelişen ve nöroradyolojik görüntüleme yapılan 91 (%18,6) olgu alındı. Veriler geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Olgular, radyolojik bulgu saptanan ve saptanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kırk yedi (%51,6) olguda radyolojik bulgu saptanırken, 44'ünde (%48,3) radyolojik bulgu saptanmadı. Radyolojik bulgusu pozitif ve negatif olgularda SSS komplikasyonlarına bağlı ölüm oranları karşılaştırıldı ve radyolojik bulgu pozitif olgularda SSS komplikasyonuna bağlı kaybedilme oranı anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p=0,015$). Radyolojik bulgu varlığına göre genel sağkalım süresi değerlendirildiğinde radyolojik bulgu saptanan grupta $30,5\pm 4,5$ ay, radyolojik bulgu saptanmayan grupta ise $68,6\pm 10,1$ ay olarak hesaplandı. Radyolojik bulgu varlığının sağkalım sürelerini anlamlı olarak azaltmakta olduğu saptandı ($p=0,046$). Saptanan radyolojik bulgular serebrovasküler komplikasyonlar (kanama, iske mi, enfarkt), beyaz cevher tutulumu (posterior reversibl ensefalopati sendromu dahil) ve enfeksiyonlar olarak 3 gruba halinde incelendiğinde, en düşük sağkalım sürelerinin serebrovasküler komplikasyon grubunda olduğu görüldü ($p=0,016$).

Sonuç: HKHN yapılan olgularda nörolojik komplikasyonlar nadir değildir. Bu olgularda nöroradyolojik değerlendirme mümkün olduğunca erken dönemde yapılmalıdır. Bu olguların yönetiminde radyolojik pozitif bulgu varlığının, özellikle serebrovasküler komplikasyonlara ait pozitif radyolojik bulguların sağkalımı belirgin derecede azaltabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, nörolojik komplikasyon, nöroradyolojik görüntüleme, sağkalım

Giriş

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), çocukluk çağının birçok malign ve benign hastalığının tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmakta olan ve kür sağlayan bir tedavi yöntemidir. HKHN'nde temel prensip, olguya uygulanan yüksek doz kemoterapiden sonra olgunun kendisinin veya doku tipi uygun bir vericisinin hematopoietik kök hücrelerinin verilmesidir.

Abstract

Purpose: We evaluated the relation between positive radiologic findings and patient survival among patients who had HSCT in our institution.

Material and Methods: We retrospectively evaluated records of all the patients who had HSCT between August 1998-January 2014 in our institution. There were total 489 patients who had HSCT in this period and 91 (18.6%) of them had developed neurologic symptoms and neuroradiologic evaluation.

Results: Forty-seven (51.6%) patients had positive findings and 44 (48.3%) patients had no radiologic findings. In the patients with positive radiologic findings, the ratio of death due to neurologic complications was significantly higher than the patients with no radiologic findings ($p=0.015$). In the group of patients with positive findings, mean survival was 30.5 ± 4.5 months, whereas in patients with no findings, mean survival was 68.6 ± 10.1 months. The presence of radiologic findings was significantly decreasing the mean survival ($p=0.046$). When the findings were divided into three groups as cerebrovascular complications (bleeding, ischemia and infarction), white matter involvement (including posterior reversible encephalopathy syndrome) and infections, the shortest mean survival was in the cerebrovascular complication group ($p=0.016$).

Conclusion: Neurologic complications are not rare in patients who had HSCT. In these patients, prompt neuroradiologic evaluation is mandatory. In the management of these patients, it should always be kept in mind that positive neuroradiologic findings may considerably shorten the patients' survival.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, neurological complications, neuroradiologic evaluation, survival

Hematopoetik kök hücre nakli, küratif bir tedavi olmakla birlikte nakil sonrası pek çok sistemi ve sağkalımı etkileyen çeşitli komplikasyonlar oluşabilmektedir. Transplantasyon ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden birisi de santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonlarıdır. Erken tanı, tedavi ve başarılı bir hasta yönetiminin sağkalım üzerine etkisi büyüktür ve erken tanıda radyolojik görüntüleme

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Sorumlu Yazar:
Nurşah Eker

E-posta:
nursahaker@hotmail.com

Geliş Tarihi: 02.12.2017

Kabul Tarihi: 22.12.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Radyoloji Derneği - Makale metnine www.turkradyolojidergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Society of Radiology - Available online at www.turkradyolojidergisi.org

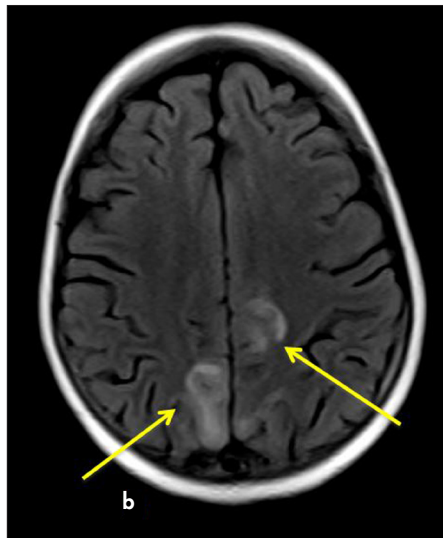
I Tablo 1. Olgular, hastalıklar ve bulguların dağılımları

Cinsiyet	42 Kız/ 49 Erkek
Yaş ortalaması	9±0,56 yıl
Primer tanılar	Hasta sayısı
Aplastik anemi	19
ALL	17
Talasemi major	16
AML	8
İmmün yetmezlik	7
KML	5
Metabolik hastalık	4
MDS	4
HLH	3
Nöroblastom	2
Lenfoma	1
Diğer selim hastalıklar	5
Nakil öncesi hazırlık rejimleri	
Busulfan içeren miyeloablatif rejim	51
TVI içeren miyeloablatif rejim	15
Non-miyeloablatif rejim	25
Nörolojik klinik bulgu	
Konvulsiyon	34
Başağrısı	24
Meningeal irritasyon bulgusu	1
Hipertansiyon	2
Ani görme kaybı	3
Ateş	4
Diabetes insipidus	1
Ensefalopati	17
Kranial sinir tutulumu	5
Radyolojik bulgular	
Beyaz cevher tutulumu/PRES	22/18
Kanama	10
Enfarkt	8
Enfeksiyon	7
Hidrocefali	5
Primer hastalık tutulumu	3
Ekstraaksiyel effüzyon	2
Wernicke ensefalopati bulguları	1

Nörolojik tanılar

PRES	18
İntrakranial kanama	10
SSS enfeksiyonu	8
Serebrovasküler enfarkt	4
Primer hastalık tutulumu	3
Subdural effüzyon	1
Wernicke ensefalopatisi	1
Miyastenia gravis	1
Hidrocefali	1

ALL; akut lenfoblastik lösemi, AML; akut miyeloblastik lösemi, KML; kronik miyeloid lösemi, MDS; miyelodisplastik sendrom, HLH; hemofagositik lenfositik histiositoz, TVI; Total vücut ışınlama, PRES; posterior reversible ensefalopati sendromu; SSS; santral sinir sistemi



I Resim 1. a, b. Posterior reversibl ensefalopati tanılı olguda, FLAIR sekansında elde edilmiş MR kesitlerinde, serebellumda (a) ve her iki frontoparietal alanlarda (b) intensite artışları izleniyor.

me önemli role sahiptir. Biz de bu çalışma ile, HKHN sonrası nörolojik bulgular gelişen hastalarda gelişen nörolojik komplikasyonları ve saptanan radyolojik bulguların, intratekal tedavi ve/veya SSS radyoterapi (RT) öyküsü, hazırlık rejimi ve greft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisinde kullanılan ilaçlar ile ilişkisi ile sağkalım üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, Ağustos 1998-Ocak 2014 yılları arasında merkezimizde HKHN yapılan 489 hastadan, nakil dönemi veya sonrasında nörolojik bulgu gelişen ve nöroradyolojik değerlendirme yapılan 91 olgunun dosya verileri geriye dönük olarak incelendi. Olguların demografik özellikleri, hastalığın tipi, kök hücre nakline alınmadan önceki nörolojik durumu, tanı ve izlem sürecinde SSS'ne yönelik aldığı intratekal tedavi ve/veya RT öyküsü not edildi. Nakil hazırlık rejiminde kullanılan non-miyeloablatif rejim alanlar, total vücut ışınlaması (TVI) içeren miyeloablatif rejim alanlar ve yüksek doz busulfan içeren miyeloablatif rejim alanlar olmak üzere üç grup altında kaydedildi. GVHH profilaksisi amacı ile siklosporin veya tacrolimus alanlar ve almayanlar olarak iki grup altında kaydedildi. Olguların nakil sonrası izlemlerinde ortaya çıkan nörolojik klinik bulgular, bulgunun ortaya çıkma zamanı, nöroradyolojik değerlendirme sonucu ve en son aldığı nörolojik tanı kaydedildi. Her olgu için, nörolojik bulgu gelişikten sonra yapılmış olan nöroradyolojik incelemeler (bilgisayarlı tomografi, BT veya manyetik rezonans görüntüleme, MRG) dikkate alındı. Bu tetkiklerde saptanmış olan, kanama, enfarkt, beyaz cevher hastalığı gibi pozitif bulgular değerlendirildi. HKHN öncesinde de mevcut olan bulgular dikkate alınmadı. Olguların son durumları öldü, yaşıyor ve terk olarak kaydedildi. HKHN'den son görüme tarihine kadar geçen süre, hasta kaybedildi ise ölüm sebebinin nörolojik komplikasyon nedeni ile olup olmadığı, yaşıyor ise nörolojik sekel varlığı ve bu veriler ışığında hastaların genel sağkalım süreleri hesaplandı ve pozitif radyolojik bulgular ile nörolojik tanıların sağkalıma etkisi değerlendirildi.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler belirtici istatistik olarak ortalama ± standart sapma değerleriyle ifade edilirken kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle birlikte raporlanmıştır. Sürekli değişkenlerin gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarında bağımsız çift örneklem t testi kullanılırken, kategorik değişkenlerin ki-kare

ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanılarak analiz edilmiştir. Sağkalım eğrilerinin oluşturulması amacıyla Kaplan-Meier yöntemi kullanılmış olup sağkalım süreleri log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analizler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak gerçekleştirilmiş, istatistiksel anlam düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

Çalışma merkezimiz Senato Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (18.03.2014, 70904504/120 Karar No: 159).

Bulgular

Çalışmaya alınan 91 (%18,6) olgunun 47'sinde (%51,6) radyolojik bulgu pozitifliği saptanırken, 44'ünde (%48,3) radyolojik bulgu saptanmadı. Tüm olguların dermografik özellikleri, hastalık dağılımları, nörolojik ve radyolojik bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tanılara göre radyolojik bulgu saptanma sıklığına bakıldığında en fazla akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%23,4), ikinci sıklıkta ise aplastik

anemi (%21,3) ve talasemi major (%21,3) tanılı hastalarda pozitif bulgu saptandı. Olgularda nakil yapıldıktan sonra nörolojik bulgu gelişene kadar geçen ortalama süre $87,4 \pm 14,4$ gün idi. En erken nakilden 1 gün sonra, en geç ise 912 gün sonra nörolojik komplikasyon gelişmişti.

Hazırlık rejim içeriği ($p=0,755$), GVHH profilaksisinde kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya tacrolimus) kullanma durumu ($p=0,665$) ile radyolojik bulgu pozitifliği açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

En sık saptanan nörolojik klinik bulgu konvulsiyon (%37,4) olup, baş ağrısı (%26,4) ikinci sıklıkta görülmüştü. Radyolojik bulgu dağılımına bakıldığında ise en sık saptanan bulgu 22 olgu ile beyaz cevher tutulumu (%46,8) idi ve bunların da 18'ini (%81,8) posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) (Resim 1) oluşturmaktaydı. İkinci sıklıkta görülen radyolojik bulgu ise 10 (%21,2) olgu ile intrakranial kanama idi.

Nakil öncesi nörolojik bulgu varlığı, intratekal tedavi öyküsü ve SSS'ne RT öyküsü ile radyolojik bulgu pozitifliği karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Nakil yapılan ve nörolojik komplikasyon gelişen olgulardan 48'inin (%52,7) öldüğü saptandı. Altı (%6,6) olgu ise takipten çıktı; için son durum değerlendirilmesi yapılamadı. Kaybedilen olgularda ölüm nedenlerinin SSS komplikasyonlarına bağlı olup olmadığı değerlendirildi. Radyolojik bulgusu pozitif ve negatif olgularda SSS komplikasyonlarına bağlı ölüm oranları karşılaştırıldı ve radyolojik bulgu pozitif olgularda SSS komplikasyonuna bağlı kaybedilme oranı anlamlı olarak daha fazla saptandı (Tablo 2).

Yaşayan olgular nörolojik sekel varlığı açısından değerlendirildiğinde, sadece 2 olguda nörolojik sekel geliştiği saptandı. Bu olgulardan birinde hidrosefali, diğerinde ise toksoplazma ensefalitine ikincil yaygın serebral hasar gelişmişti. Nörolojik sekel gelişimi ile radyolojik bulgu varlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,187$).

HKHN yapılmış ve nörolojik komplikasyon gelişmiş olguların genel sağkalım süresi $52,5 \pm 7,2$ ay olarak hesaplandı. Radyolojik bulgu varlığına göre genel sağkalım değerlendirildiğinde, sağkalım süresi radyolojik bulgu saptanan grupta $30,5 \pm 4,5$ ay, radyolojik bulgu saptanmayan grupta ise $68,6 \pm 10,1$ ay olarak hesaplandı. Radyolojik bulgu varlığı sağkalım sürelerini anlamlı olarak azaltmaktaydı ($p=0,046$) (Şekil 1).

Saptanan radyolojik bulgular serebrovasküler komplikasyonlar (kanama, iskemik enfarkt, enfüzyon), beyaz cevher tutulumu (PRES dahil) ve enfeksiyonlar (örnek, toksoplazmozis) olarak 3 gruba ayrılarak incelendiğinde en düşük sağkalım sürelerinin serebrovasküler komplikasyon grubunda olduğu görüldü ($p=0,016$) (Şekil 2) (Resim 2).

Nadir nörolojik tanılar arasında ise, birer olgu ile subdural enfüzyon, miyastenia gravis, hidrosefali ve Wernicke ensefalopatisi tanıları yer almakta idi (Resim 3).

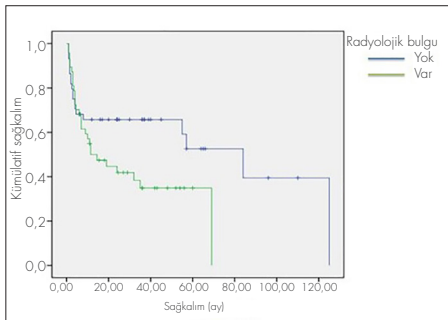
Tartışma

Hematopoetik kök hücre nakli, çocukluk çağının birçok malign ve selim hematolojik hastalıkları ile bazı doğumsal hastalıklarda kür sağlayabilen bir tedavi yöntemidir. HKHN immünolojisinin daha iyi anlaşılması, nakil öncesi nörolojik bulgu varlığı, intratekal tedavi öyküsü ve SSS'ne RT öyküsü ile radyolojik bulgu pozitifliği karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

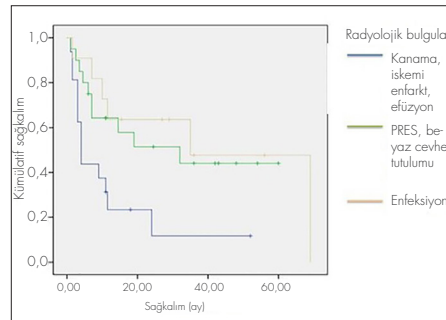
Tablo 2. Hasta popülasyonuna ait parametrelerin radyolojik bulgu pozitifliğine göre sağkalıma etkilerinin istatistiksel değerlendirilmesi

	Radyolojik bulgu pozitif (n=47)	Radyolojik bulgu negatif (n=44)	p
Yaş (ortalama)	8,9±0,81 yaş	9,2±0,79 yaş	0,783
Nakil öncesi nörolojik bulgu	3	1	0,617
Intratekal tedavi öyküsü	15	15	0,825
SSS RT öyküsü	6	4	0,742
SSS komplikasyonu nedeni ile kaybedilen olgu	8	0	
SSS komplikasyonu dışı nedenlerle kaybedilen olgu	21	19	0,015
Genel sağkalım	30,5±4,5 ay	68,6±10,1 ay	0,046

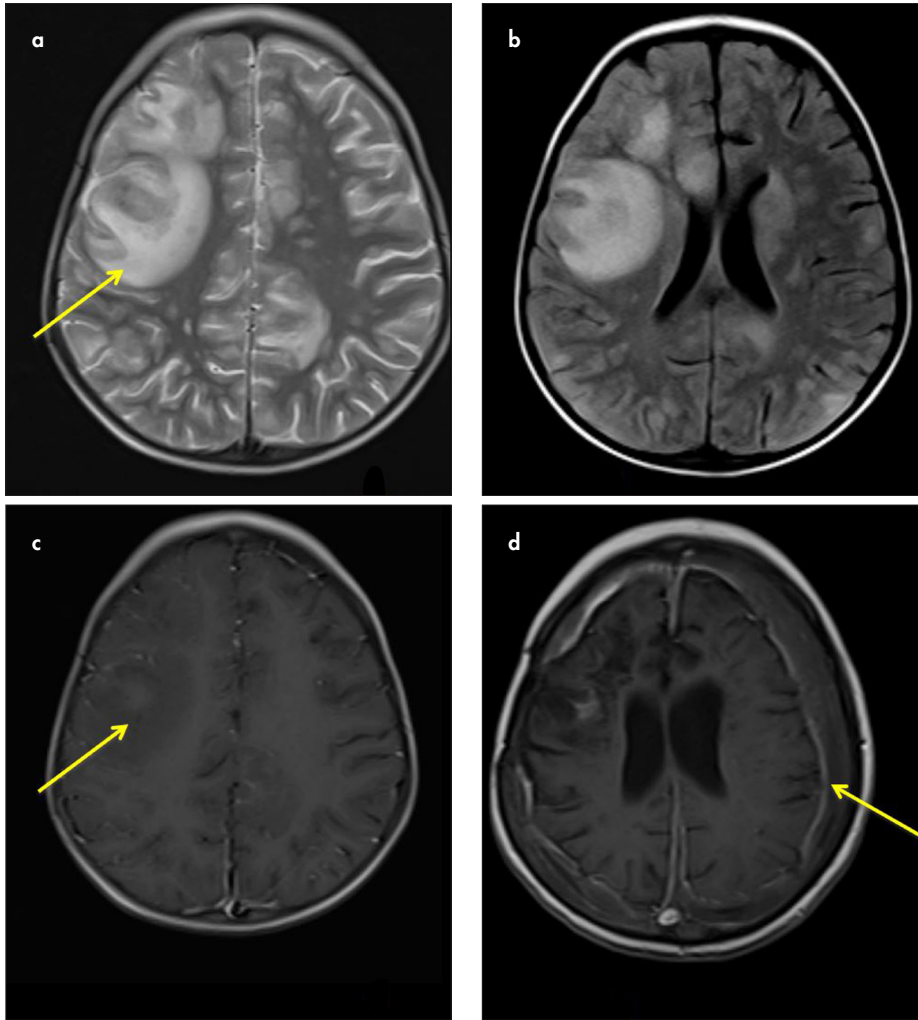
SSS; santral sinir sistemi, RT; radyoterapi



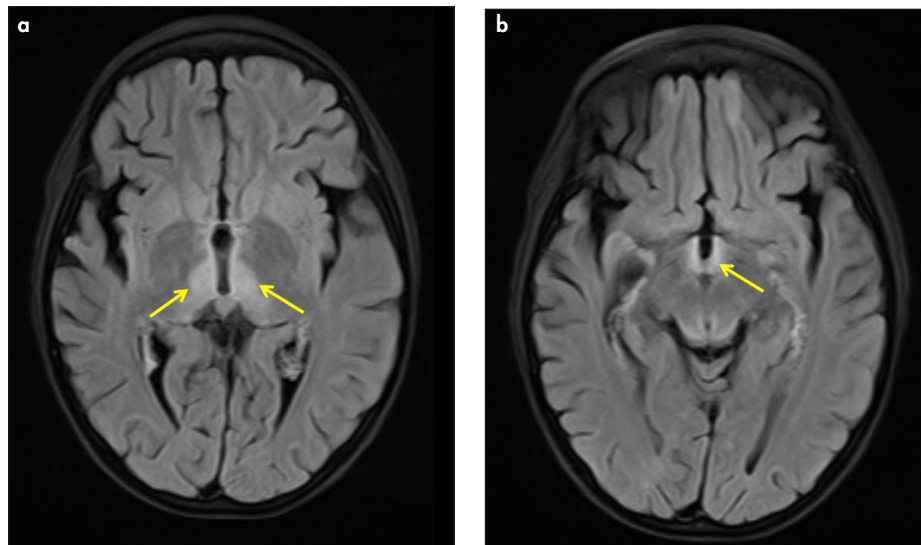
Şekil 1. Radyolojik bulgu pozitifliğine göre sağkalım analizleri



Şekil 2. Radyolojik bulgu gruplarına göre sağkalım analizleri



Resim 2. a-d. Toksoplazmozis tanılı olgunun aksiyal T2-ağırlıklı (a) ve FLAIR (b) MR kesitlerinde, lezyonlara ait intensite artışları izleniyor. En büyük çaplı lezyon sağ frontal lob yerleşimlidir (ok). Kontrastlı aksiyal T1-ağırlıklı kesitte (c) en büyük lezyondaki zayıf kontrastlanma izleniyor (ok). Aynı olgunun uzun dönem takip kontrastlı aksiyal T1-ağırlıklı MR kesitinde, belirgin serebral atrofi bulguları ile serebral hemisferleri çevreleyen subdural efüzyon (ok) ve dural kontrastlanma mevcut.



Resim 3. a, b. Wernicke ensefalopatisi tanılı olguda, aksiyal FLAIR MR kesitlerinde her iki ventral talamusta (oklar, a) ve mamiller cisim-hipotalamik bölgede (ok, b) intensite artışları izleniyor.

GVHH profilaksisindeki gelişmelere, daha iyi bir destek tedavisi verilmesine karşın hala HKHN ile ilgili mortalite ve morbidite önemli bir sorun oluşturmaya devam etmektedir. Günümüzde çocukluk çağı malign hastalıklarında sağkalım oranlarının artmış olmasının nedeni HKHN'nin daha yüksek oranda uygulanabiliyor olmasıdır. HKHN yapılan olgu sayısının artmış olması da nakile bağlı oluşan komplikasyonlar ile daha çok karşılaşmamıza neden olmaktadır.

Nörolojik komplikasyonlar, transplantasyon ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi arttırmaları nedeni ile önemlidirler. Yapılan çalışmalarda bu komplikasyonların insidansı %11-59 arasında değişmekle birlikte SSS komplikasyonlarına bağlı mortalite oranı %10'un üzerinde saptanmıştır [1, 2]. Mortalitesi yüksek bir hastalığa HKHN ile kür sağlanırken, oluşan komplikasyonlar ve oluşturduğu kalıcı hasarlar nedeni ile yaşam kalitesinde belirgin bir azalma görülebilir. Özellikle SSS komplikasyonları hasta açısından çok daha dramatik bir sonuç oluşmasına neden olabilir. Dikkatli bir takip, erken tanı, doğru yönetim ve erken tedavi ile komplikasyonlara bağlı morbidite ve mortalite azaltılabilir.

Çalışmamızda nörolojik bulguların görülme zamanı, nakilden sonra ortalama 82 gün olarak saptandı. En erken oluşan komplikasyon nakilden 1 gün sonra, en geç oluşan ise 912 gün sonra idi. Yapılan başka bir çalışmada bu süreç, en erken nakilden 22 gün ve en geç 912 gün sonra olarak belirtilmişti [3]. Komplikasyonlar oldukça geç dönemlerde ortaya çıkabildiğinden mümkün olduğunca uzun dönem yakın ve dikkatli bir takip önerilmektedir. Bizim çalışmamızda da nakilden sonra 912. günde bile komplikasyonların oluştuğunun saptanması bu öneriyi desteklemekte idi.

Yapılan çalışmalarda HKHN sonrası en sık görülen nörolojik bulgu konvülsiyon olarak belirtilmiştir. Transplantasyon yapılan olguların %6,9-11,7'sinde, nörolojik komplikasyon oluşan olguların ise %52,6-75'inde konvülsiyon görülmektedir [3, 4]. HKHN sonrası görülen konvülsiyonlar yüksek mortalite oranları ile seyretmektedir [5]. Erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada, allojenik HKHN sonrası konvülsiyon geçiren olgularda benzer mortalite oranları saptanmıştır [4]. Nörolojik bulgu gelişen 11 hastadan oluşan bir çalışmada, en sık görülen nörolojik bulgu 7 hasta ile konvülsiyon olup, bunu 4 hasta ile kranial sinir felçleri takip etmekteydi [1]. Başka bir çalış-

mada, 12 olgu değerlendirilmiş ve 9 hasta ile en sık görülen nörolojik bulgu konvulsiyon olarak saptanmıştır [2]. Bizim çalışmamızda da, literatüre benzer olarak en sık konvulsiyon (n=34) ve ikinci sıklıkta da baş ağrısı (n=24) bulguları ile nöroradyolojik görüntüleme yapıldığı saptandı.

Konvulsiyon geçiren olgularda nöroradyolojik görüntüleme açısından yapılan bir çalışmada, 28 olgudan 26'sına görüntüleme yapılmış ve iki olgu dışında hepsinde beyin BT ve/veya beyin MRG'de radyolojik bulgu saptandığı belirtilmiştir [5]. Bizim çalışmamızda da konvulsiyon geçiren 34 olgunun 22'sinde (%46,8) radyolojik bulgu saptandı. Baş ağrısı ikinci sıklıktaki nöroradyolojik değerlendirme nedeni olup, 24 olgunun sadece 6'sında (%12,8) pozitif radyolojik bulgu saptanmıştır.

Çalışmamızda olguların nakil öncesi SSS'ne yönelik aldıkları tedavilerin radyolojik bulgu pozitifliğine etkisi de değerlendirilmiştir. Özellikle intratekal tedavi uygulanmış olması ve SSS'ne RT öyküsü dikkate alındı. Radyolojik bulgu pozitifliği açısından intratekal tedavi alan olgular ile almayan olgular arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,825). Benzer şekilde, radyolojik bulgu pozitifliği açısından SSS'ne RT alan olgular ile almayan olgular arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,742). Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı ile intratekal metotrexate, sistemik yüksek doz methotrexate tedavisi ve/veya SSS'ne RT alan olgular ile yapılan bir çalışmada, 118 hastanın 61'ine (%51,7) kranial görüntüleme yapılmış ve her üç tedavinin de SSS'ni etkilediği, SSS'ne RT uygulanmasının yalnız kemoterapi alan hastalara göre beyinde morfolojik değişiklikler oluşması açısından çok daha fazla risk oluşturduğu öne sürülmüştür [6]. Bizim çalışmamızda ise, SSS'ne RT ve/veya intratekal tedavi uygulanmasının radyolojik bulgu pozitifliği açısından farklılık yaratmadığının görülmemesinin nedeni; olguların RT veya intratekal tedavi alma zamanından HKHN'ne kadar geçen süre, RT'de uygulanan ışın dozu, intratekal tedavi sayısı ve kullanılan kemoteropatikler gibi parametrelerin bu çalışma kapsamında değerlendirilmeye alınmaması ve grup içinde heterojenite olmasına bağlanabilir.

HKHN'de, GVHH profilaksisi ve/veya tedavisinde immunsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlardan özellikle birer kalsinörin inhibitörü (CNI) olan CsA ve tacrolimus sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda CsA'ya bağlı nörotoksite %20-40 arasında görülmektedir.

En sık görülen nörolojik komplikasyon tremor, en ciddi nörolojik komplikasyon ise PRES'dir [7]. Serum ilaç düzeylerinin yüksek olması toksisiteyi arttırmakla birlikte normal serum düzeyinde de nörolojik komplikasyonlar görülebilir. HKHN sonrası konvulsiyon geçiren ve/veya ani görme kaybı gelişen ve CNI kullanmakta olan hastalarda PRES akla gelmelidir. Yapılan çalışmalarda, CNI kullanan, allojenik HKHN yapılmış olgularda PRES görülme sıklığı %5,9-7,2 olarak saptanmıştır [8]. Başka bir çalışmada HKHN sonrası nörolojik komplikasyon gelişen 11 olgunun 6'sı (%54,5) PRES tanısı almıştı [1]. Bizim çalışmamızda da 18 (%39,1) olgu PRES tanısı aldı. Bu olguların hepsi CNI kullanmakta idi. Fakat nörolojik bulgu gelişen dönemdeki serum ilaç düzey kayıtlarının yetersizliği nedeniyle, ilaç düzeyleri ile karşılaştırma yapılamadı. PRES tanısı alan olgularımızda en sık görülen bulgu konvulsiyon idi. Bir olguda ani görme kaybı mevcuttu. Olguların hepsinde radyolojik bulgu saptandı. CNI, PRES etyolojisinde önemli bir yere sahip olması ve her PRES vakasında radyolojik bulgu saptanmasına rağmen bizim çalışmamızda radyolojik bulgu pozitifliği açısından CsA, tacrolimus kullanan ve kullanmayan olgular arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,665).

Literatürde hazırlık rejiminde kullanılan TVI, busulfan ve non-miyeloablatif rejimlerin nörolojik komplikasyonlar ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada yüksek doz TVI'nın, HKHN sonrası ilk 100 günlük dönemde nörolojik komplikasyonlar için istatistiksel olarak anlamlı (p=0,0008) yüksek risk oluşturduğu saptanmıştır [9]. Başka bir çalışmada hazırlık rejiminde kullanılan busulfanın, nörotoksitesi nedeni ile nörolojik komplikasyon gelişmesi açısından risk oluşturduğu belirtilmiştir [10]. Fakat bizim çalışmamızda, TVI veya busulfan içeren miyeloablatif rejim, non-miyeloablatif rejim ile radyolojik bulgu pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,755). TVI alanlarda da radyolojik bulgu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin saptanmaması beklenmedik bir sonuç olarak karşımıza çıktı. Ancak daha önce belirtilen çalışmanın erişkin grupta olduğu göz önünde bulundurulursa, TVI ve miyeloablatif rejimlerin çocukluk çağında nörolojik komplikasyonlar açısından erişkinlerdeki kadar risk oluşturmadığı konusunda spekülasyon yapılabilir. Çocuk yaş grubunda yapılan başka bir çalışmada, yüksek doz TVI'nın nörolojik komplikasyonlar açısından risk oluşturmadığı

ğının saptanmış olması bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir [11].

Çalışmamızda kaybedilen olguların ölüm sebeplerinin SSS komplikasyonuna bağlı olup olmadığı değerlendirildi. Radyolojik bulgusu pozitif ve negatif olgularda SSS komplikasyonlarına bağlı ölüm oranları karşılaştırıldı ve radyolojik bulgu pozitif olgularda SSS komplikasyonuna bağlı kaybedilme oranı anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,015). Literatürde nörolojik komplikasyonların mortaliteyi arttırdığını belirten çalışmalar bulunmaktadır, fakat radyolojik bulgu pozitifliği ile mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bu sonucu ile literatüre katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Radyolojik bulgu varlığının sağ kalıma etkisi değerlendirildiğinde, genel sağkalım süresinin pozitif radyolojik bulgu saptanan olgularda, saptanmayan olgulara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p=0,046). Literatürde erişkin ve çocukluk çağında radyolojik bulgu pozitifliğinin sağkalıma etkisini değerlendiren bir çalışmada, radyolojik bulgu varlığı ve yokluğunun sağkalım süresine etkisi gösterilememiştir [12]. Aynı çalışmada serebrovasküler komplikasyonların mortalite oranını anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır (p<0,05). Biz de çalışmamızda, radyolojik bulguları serebrovasküler komplikasyonlar (kanama, iskemi, enfarkt), beyaz cevher tutulumu (PRES dahil) ve enfeksiyonlar olarak 3 gruba ayırdık. Bu grupların sağkalıma etkisi karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda da serebrovasküler bulguların en düşük sağ kalım gösteren grup olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,016). Çalışmamız, literatürde çocukluk çağında radyolojik bulgu pozitifliğinin sağkalımı anlamlı olarak azalttığını gösteren ilk çalışma özelliğini göstermektedir.

Sonuç

HKHN yapılan olgularda nörolojik komplikasyonlar nadir değildir. Bu olgularda nöroradyolojik değerlendirme mümkün olduğunca erken dönemde yapılmalıdır. Bu olguların yönetiminde radyolojik pozitif bulgu varlığının, özellikle serebrovasküler komplikasyonlara ait pozitif radyolojik bulguların sağkalımı belirgin derecede azaltabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden (18.03.2014, 70904504/120 Karar No: 159) alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – N.E., K.K., A.K.; Tasarım – F.T., M.A., V.U.; Denetleme – N.E., K.K., A.K.; Kaynaklar – V.H., E.G., A.Y., G.T.; Malzemeler – F.T., G.T., V.U., N.E., M.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – N.E., F.T., V.U., E.G.; Analiz ve/veya Yorum – G.T., V.H., A.Y.; Literatür Taraması – M.A., E.G., V.H.; Yazıyı Yazan – N.E.; Eleştirel İnceleme – K.K., A.K., N.E., V.H.; Diğer – E.G., A.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Akdeniz University School of Medicine (18.03.2014, 70904504/120 Decision No: 159).

Informed Consent: Due to the retrospective design of the study, informed consent was not taken.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – N.E., K.K., A.K.; Design – F.T., M.A., V.U.; Supervision – N.E., K.K., A.K.; Resources – V.H., E.G., A.Y., G.T.; Materials – F.T., G.T., V.U., N.E., M.A.; Data Collection and/or Processing – N.E., F.T., V.U., E.G.; Analysis and/or Interpretation – G.T., V.H.,

A.Y.; Literature Search – M.A., E.G., V.H.; Writing Manuscript – N.E.; Critical Review – K.K., A.K., N.E., V.H.; Other – E.G., A.Y.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Uckan D, Cetin M, Yigitkanlı İ, Tezcan I, Tuncer M, Karasimav D, et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 71-6. [CrossRef]
2. Iguchi A, Kobayashi R, Yoshida M, Kaneda M, Watanabe N, Cho Y, et al. Neurological complications after stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 647-52. [CrossRef]
3. Weber C, Schaper J, Tibussek D, Adams O, Mackenzie CR, Dilloo D, et al. Diagnostic and therapeutic implications of neurological complications following pediatric haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 253-9. [CrossRef]
4. Zhang XH, Xu LP, Liu DH, Chen H, Han W, Chen YH, et al. Epileptic seizures in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of incidence, risk factors, and survival rates. *Clin Transplant* 2013; 27: 80-9. [CrossRef]
5. Cordelli DM, Masetti R, Zama D, Guerardi D, Rondelli R, Cottone C, et al. Etiology, characteristics and outcome of seizures after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Seizure* 2014; 23: 140-5. [CrossRef]
6. Langer T, Martus P, Ottensmeier H, Hertzberg H, Beck JD, Meier W. CNS late-effects after ALL therapy in childhood. Part III: neuropsychological performance in long-term survivors of childhood ALL: impairments of concentration, attention, and memory. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 320-8. [CrossRef]
7. Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 1999; 246: 339-46. [CrossRef]
8. Chohan R, Vij R, Adkins D, Blum W, Brown R, Tomasson M, et al. Long-term outcomes of allogeneic stem cell transplant recipients after calcineurin inhibitor-induced neurotoxicity. *Br J Haematol* 2003; 123: 110-3. [CrossRef]
9. Siegal D, Keller A, Xu W, Bhuta S, Kim DH, Kuruvilla J, et al. Central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, manifestations, and clinical significance. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1369-79. [CrossRef]
10. Vassal G, Deroussent A, Hartmann O, Challine D, Benhamou E, Valteau-Couanet D, et al. Dose-dependent neurotoxicity of high-dose busulfan in children: a clinical and pharmacological study. *Cancer Res* 1990; 50: 6203-7.
11. Koh KN, Park M, Kim BE, Im HJ, Seo JJ. Early central nervous system complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Hematol* 2010; 45: 164-70. [CrossRef]
12. Chen BT, Ortiz AO, Dagis A, Torricelli C, Parker P, Openshaw H. Brain imaging findings in symptomatic patients after allogeneic Haematopoietic stem cell transplantation: correlation with clinical outcome. *Eur Radiol* 2012; 22: 2273-81. [CrossRef]