

# 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 <sup>a</sup>	Önerilmez	Önerilmez <sup>b</sup>	Önerilmez	Önerilmez	a: Ek 1 b: Ek 2 c: Ek 3
		TR1-orta risk <sup>a</sup>	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilir	
		TR1-yüksek risk <sup>a</sup>	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir	
		TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir	
		> TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		Relaps/Refrakter <sup>c</sup> (Kİ'de blast < % 15)	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
		Refrakter (Kİ'de blast > %15)	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	
Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	C91.0	TR1-düşük risk <sup>d</sup>	Önerilmez	Önerilmez <sup>b</sup>	Önerilmez	Önerilmez	b: Ek 2 d: Ek 4 e: Ek 5 f: Ek 6
		TR1-yüksek risk <sup>d</sup>	Önerilmez	Önerilmez <sup>b</sup>	Önerilmez	Önerilmez	
		TR1-çoky üksek risk <sup>d</sup>	Önerilir	Önerilir	Önerilmez <sup>e</sup>	Önerilmez	
		TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez <sup>f</sup>	
		> TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez <sup>f</sup>	
		Refrakter (Kİ'de blast > %5)	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	
Kronik Myeloid Lösemi (KML)	C92.1	Kronik faz-1;	Önerilir <sup>g</sup>	Önerilir <sup>g</sup>	Önerilmez	Önerilmez	g: Ek 7 h: Ek 8
		Kronik faz-1, TKI tedavisine yanıtı <sup>h</sup>	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) <sup>b</sup>	C83	≥ TR2	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilir	b: Ek 2
Hodgkin Hastalığı	C81	TR1	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	
Hodgkin Lenfoma	C81.0	Primer refrakter <sup>i</sup>	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilir	i: Ek 9
	C81.1	Kemosensitif relaps; olog nakil yapılmamış	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
	C81.2	Kemosensitif relaps; olog nakil sonrası	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
	C81.3	Kemosensitif relaps; olog nakil sonrası	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Adrenal Bez Malign Neoplazmi (Nöroblastom)	C74	Yüksek risk	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	j: Ek 10
	C74.9	> TR1	Önerilir <sup>i</sup>	Önerilir <sup>i</sup>	Önerilmez	Önerilir	
Ewing Sarkomu	C40	TR1-yüksek risk	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
	C41	> 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 lenfositosis	D76.1	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Talasemi major	D56.1	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir <sup>k</sup>	Önerilmez	Önerilmez	k: Ek 11
Orak hücre anemisi	D57.0 D57.1	Yüksek risk <sup>m</sup>	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	m: Ek 12
Akkiz Aplastik anemi <sup>b</sup>	D61.1 D61.2 D61.3 D61.8	Ağır aplastik anemi <sup>n</sup>	Önerilir	Önerilir <sup>b,o</sup>	Önerilir <sup>o</sup>	Önerilmez	b: Ek 2 n: Ek 13 o: Ek 14
Fanconi Aplastik Anemisi	D61.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Yapısal Aplastik Anemi • Diskeratosis Konjenita,	D61.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Scwachman-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 <sup>p</sup>	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	p: Ek 15
Konjenital Diseritropoetik Anemi	D64.4	HKHT endikasyonu olan tüm hastalar <sup>r</sup>	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	Önerilmez	r: Ek 16
Kostman Hastalığı	D70	HKHT endikasyonu olan tüm hastalar <sup>s</sup>	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	s: Ek 17
Otoimmün hastalıklar • Crohn Hastalığı	K50	Standart tedavilere yanıt alınamayan bütün olgular	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
	M32		Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez	Önerilir	
	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 Granülatöz 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)	E76.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• I H Hurler							
• I H/S Hurler Scheie							
• VI Maroteaux-Lamy							
• VII Sly	E76.2		Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
Lökodistrofiler	E71.3	X'e bağlı serebral	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Adrenolökodistrofi (ALD)							
• Metakromatik Lökodistrofi (MLD)							
• 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	D81.0	Tüm hastalar	Önerilir	Önerilir	Önerilir	Önerilmez	
• Şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID), retiküler disgenezi ile birlikte							
• Şiddetli kombine immün yetmezlik [SCID], düşük Tve 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 Adezyon Defekti (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	
• Cernunnos 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	

## GENEL PRENSİPLER

1. Endikasyon önerileri 3 farklı verici tipi için farklı olarak verilmiştir. **Aile dışı verici taramasının yapılması, aile dışı vericiden HKHT endikasyonu olan hastalar için önerilmektedir.** Ancak aile dışı verici tarama yapılması ve sonrasında tespit edilen potansiyel uygun vericiler ile uygunluğunun netleştirilmesi (konfirmasyon incelemeleri) belli bir zaman aldığı için bu durumun hasta mağduriyetine neden olmasının önlenmesi gereklidir. Bu nedenle aşağıda belirtilen hastalıkların tanısı anında HKHN endikasyonu olmasa bile hasta ve aile içi doku tiplendirme incelemesinin yapılması önerilmektedir. Bu incelemede **şayet aile içi uygun verici bulunamaz ise aşağıda belirtilen hastalıkların risk gruplarına veya evrelerine göre aile dışı vericiden HKHN endikasyonu olmasa bile yüksek çözünürlükte moleküler doku tipi incelemesinin ve sonrasında aile dışı verici taramasının yapılması uygundur.**
  - Akut myeloid lösemi (AML)
  - Akut lenfoblastik lösemi (ALL)
  - Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)
  - Akkiz aplastik anemi (AAA)
2. **“Haplotip uygun aile içi” vericiden nakil uygulanabilmesi için daha önceden aile dışı verici taramasının yapılmış olması gereklidir.** Aile dışı verici taramasında yüksek çözünürlük moleküler incelemede 9-10/10 uyumlu verici bulunabilir ise bu vericilerden HKHN uygulanması uygundur. Aile dışı verici taramasının ilk aşamasında 9-10/10 uyumlu vericinin bulunamayıp potansiyel olarak uyumlu olabilecek vericilerin tespit edilmiş olduğu durumda şayet hastanın durumu aciliyet gösteriyor ise haplotip uygun aile içi vericiden HKHN uygulanabilir. Ancak bu durumda aile dışı taramanın yapıldığının ve 9-10/10 uyumlu verici bulunmadığının kemik iliği bankalarından alınacak resmi yazı ile dökümanite edilmiş ve ayrıca hastanın durumunun potansiyel aile dışı vericiler ile uyumun netleştirilme sürecini beklemeye uygun olmadığına HKHN konsey kararı olarak belirtilmiş olması gereklidir.
3. Endikasyon önerileri değerlendirilirken ilgili hastalık risk grupları veya hastalık evreleri ile verici tipine göre belirtilen endikasyon önerilerinde yer alan üst imgeler göz önüne alınmalıdır. Bu üst imgelerin ifade ettiği özelliklerin “ekler” bölümündeki ayrıntılı açıklamaları dikkate alınarak endikasyon önerileri değerlendirilmelidir.
4. Listede yer almayan hastalıklar veya hastalık evrelerinde endikasyon dışı olarak HKHT uygulanabilmesi için Sağlık Bakanlığı’nın ilgili dairesine nakil merkezinin 3 imzalı konsey kararı, hastanın detaylı epikrizi, konu ile ilgili en az "faz II" bilimsel araştırma makaleleri ve hasta veya hasta anne ve babası, hastayı izleyen hekim ve 1 şahit tarafından imzalanmış yeterli bilgilendirilme içeren onam formu ve eksiksiz doldurulmuş “Endikasyon Dışı Hematopoetik Kök Hücre Nakil İstek Formu” ile başvurması gereklidir.

## VERİCİ TİPLERİNİN TANIMLANMASI

### 1. TAM UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ:

- a. **Tam uygun kardeş:** Düşük çözünürlükte moleküler veya serolojik yöntemlerle doku tiplendirme incelemesinde HLA-A, -B ve düşük çözünürlükte moleküler incelemede HLA-DRB1 lokusları tam uyumlu (6/6) olan kardeş
- b. **Tam uygun kardeş dışı akraba:** Düşük veya yüksek çözünürlükte moleküler yöntemle doku tipi incelemesinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokusları tam uyumlu (10/10) olan kardeş dışı akraba verici

### 2. TAM veya İYİ UYGUN AİLE DIŞI VEYA İYİ UYGUN AİLE İÇİ VERİCİ:

- a. **Tam uygun aile dışı verici:** Yüksek çözünürlükte moleküler yöntemle doku tipi incelemesinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokusları tam uyumlu (10/10) olan aile dışı verici
- b. **İyi uygun aile dışı verici:** Yüksek çözünürlükte moleküler yöntemle doku tipi incelemesinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokusları 1 antijen veya allel uyumsuz (9/10) olan aile dışı verici
- c. **İyi uygun aile içi verici:** Yüksek çözünürlükte moleküler yöntemle doku tipi incelemesinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokusları 1 antijen veya allel uyumsuz (9/10) olan aile içi verici

### 3. ALTERNATİF VERİCİ:

- a. **Haplotip uygun aile içi verici:** Düşük çözünürlükte moleküler yöntemle doku tipi incelemesinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokuslarının tek bir haplotipi uyumlu (5-8/10) olan anne, baba veya kardeş verici
- b. **Kısmi uygun aile dışı verici:** Yüksek çözünürlükte moleküler yöntemle doku tipi incelemesinde HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve -DQB1 lokusları 2 antijen veya allel uyumsuz (8/10) aile dışı verici

## EKLERİN TANIMLANMASI

**Ek 1: Akut Myeloid Lösemi (AML) prognostik risk sınıflandırması:** Uluslararası pediatrik tedavi protokollarındaki (BFM, COG, MRC) prognostik risk sınıflandırmaları geçerlidir. Ancak farklı protokollarda risk gruplarının isimlendirilmesi farklı olabildiği için buradaki isimlendirmenin anlaşılabilmesi için tanımlama şu şekilde yapılmıştır:

- **DÜŞÜK RİSK:** inv (16) VEYA t(8;21) VEYA t(15;17) VEYA t(16;16) VEYA NPM1 mutasyonu pozitif VEYA CEBPA mutasyonu pozitif **VE** FLT3-ITD negatif **VE** birinci indüksiyon tedavisinden sonra (ikinci indüksiyon tedavisinden önce) kemik iliğinde blast < %20.
- **ORTA RİSK:** “Düşük” veya “Yüksek” risk grubuna girmeyen hastalar
- **YÜKSEK RİSK:** Monosomi 5, monosomi 7, 5q delesyonu, 7q delesyonu, 11q23, t(9;22), t(2;12), t(6;9), t(7;12) pozitif veya FLT3ITD mutasyonu pozitif veya kompleks ( $\geq 3$ ) sitogenetik bozukluk VEYA 2’nci indüksiyon tedavisinden sonra tam remisyonun sağlanamaması (blast > %5)

**Ek 2: Bazı hastalıkların bazı evrelerinde aile dışı vericiden HKHN endikasyonu olmasa bile aile dışı taramanın yapılabilmesi:**

- Aile dışı verici taraması ve potansiyel vericilerin netleştirilmesi sürecinde zaman kaybedilerek hasta mağduriyetine neden olmamak için bu hastalıkta şayet uygun aile içi vericisi yoksa her evrede yüksek çözünürlükte moleküler doku tipi incelemesinin yapılması ve aile dışı taramanın başlatılması uygundur.

**Ek 3: Relaps veya refrakter AML olgularında HKHN endikasyon tanımı:**

- Relaps olan veya tedaviye refrakter AML olgularında en son uygulanan indüksiyon tedavisinden sonra periferik kanda blast yok **VE** kemik iliği incelemesinde blast oranı %15’den az ise tam remisyon sağlanmamış olsa bile allojenik HKHN endikasyonu vardır.

**Ek 4: Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) prognostik risk sınıflandırması:** Uluslararası pediatrik protokollardaki (BFM, COG gibi) prognostik risk sınıflandırmaları geçerlidir.

**Ek 5: ALL-TR1’de alternatif vericilerden HKHN endikasyonu**

- Çok yüksek risk ALL grubundaki hastalardan indüksiyon tedavisi sonrası kısmi remisyonun bile sağlanamadığı (M3 kemik iliği: blast >%25) **VEYA** kısmi remisyon sağlanmış (M2 kemik iliği: blast %5-25) olup konsolidasyon sonrası tam remisyonun sağlanamadığı hastalarda alternatif vericilerden HKHN endikasyonu vardır.

**Ek 6: ALL-TR2 veya >TR2 olgularında otolog HKHN endikasyonu**

- İzole ekstremiteler (santral sinir sistemi veya testis) relaps sonrası tam remisyon sağlandığı durumlarda otolog HKHN endikasyonu vardır

**Ek 7: Kronik Myeloid Lösemi (KML) birinci kronik fazda tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) tedavisine yanıtı hastada HKHN endikasyonu**

- Çocuk KML hastalarında tedaviye imatinib ile başlanması ve iyi yanıt olduğu sürece bu tedaviye süresiz devam edilmesi önerilir. Ancak **tam uygun** kardeş, akraba veya aile dışı verici olduğu durumda hasta ve ailesinin HKHN uygulamasının olumsuz yönleri konusunda yeterli bilgilendirmesi yapıldıktan sonra tercih ederlerse HKHN uygulanabilir.



**Ek 8: KML-kronik faz 1'de tirozin kinaz inhibitörlerine (TKI) yanıtızlık tanımları:**

- İmatinib tedavisi sonrasında kılavuzlarda (*European LeukemiaNet Recommendations; Blood 122:872-884, 2013*) tanımlanmış olan ideal hematolojik yanıtın 6'ncı ayda veya ideal sitogenetik yanıtın 18. ayda elde edilememiş olması
- Elde edilmiş olan bu ideal hematolojik veya sitogenetik yanıtın kaybedilmesi
- Moleküler izlemde düşme eğiliminde olan bcr-abl'de >0.5 log artış saptanması

**Ek 9: Primer refrakter Hodgkin Hastalığı tanımı**

- Birinci basamak kemoterapiye dirençli ancak "salvage" tedaviye duyarlı olan hastalar.

**Ek 10: Nöroblastom hastalarında allojenik HKHN endikasyonu:**

- Otolog HKHN sonrası relaps olan hastalarda uygulanan kemoterapi sonrası tam veya çok iyi kısmi yanıt sağlanabilirse tam/iyi uyumlu aile içi veya dışı vericiden HKHN uygulanabilir

**Ek 11: Talasemi major hastalarında akraba dışı vericiden HKHT uygulanma koşulu:**

- Hastaya veya ailesine preimplantasyon genetik tanı ile tam uyumlu kardeş seçeneği önerildikten, deferasirox tedavisi alan hastalarda prognozun HKHT uygulaması ile karşılaştırılmasının tam olarak bilinmediği belirtildikten ve HKHT'ye bağlı olası mortalite, "Graft versus Host" hastalığı ve sterilite riskleri konusunda yazılı bilgilendirme yapıldıktan sonra şayet aile kabul ederse akraba dışı tam/iyi uyumlu vericiden HKHT uygulanabilir.

**Ek 12: Orak hücreli anemide HKHT uygulanması önerilen yüksek risk özellikleri:**

- Stroke (inme)
- Geçici iskemik atak (TIA)
- Kraniyal MRI incelemesinde "silent enfarkt" bulgusu olması
- Hidroksiüre tedavisi altında yılda en az 3 kez hastane yatışı gerektiren ağrı krizi
- Hidroksiüre tedavisi altında en az 1 kez "akut göğüs sendromu" gelişmesi
- Kronik transfüzyon gerektiren hastada alloimmünizasyon gelişmesi
- Pulmoner hipertansiyon
- Orak hücre nefropati bulgularının olması
- Avasküler nekroz bulgularının olması
- Tekrarlayan priapizm

**Ek 13: Ağır aplastik anemi tanımı:**

- Kemik iliği biopsi incelemesinde selülaritenin %25'den daha az olması **VE** tam kan incelemesinde aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin olması:
  - Nötrofil sayısı < 500/mm<sup>3</sup>
  - Trombosit sayısı < 20.000/mm<sup>3</sup>
  - Retikülosit sayısı < 75.000/mm<sup>3</sup> veya < % 1.0

**Ek 14: Ağır aplastik anemide aile dışı veya alternatif vericiden HKHT:**

- Aile dışı vericiden HKHT uygulanabilmesi için tam uygun aile içi vericisinin olmaması ve ATG (ATGAM veya Thymoglobulin) içeren immünoşüpresif tedavi başlangıcından 6 ay sonrasında yeterli yanıtın sağlanamamış olması gereklidir



- Haploidantik vericiden HKHT uygulanabilmesi için öncesinde uygulanan en az 2 kür immünoşüpresif tedavi sonrasında yanıt olmaması VE doku tipi tam/iyi uyumlu aile içi veya dışı vericinin olmaması gerekir.

**Ek 15: Diamond-Blackfan Anemisi için HKHN endikasyon koşulları:**

- Steroid tedavisine yanıtız (2 farklı zamanda 1.0 mg/kg/gün dozundan steroid uygulaması sonrasında retikülosit yanıtı yok) olması
- Steroid tedavisine yanıt alınmış olsa bile yanıtın devamı için gerekli olan idame steroid dozunun 0.3 mg/kg/gün'den daha fazla olması
- Aplastik anemi veya klonal değışikliklerin gelişmesi

**Ek 16: Konjenital Diseritropoetik Anemi için HKHN endikasyon koşulları:**

- Alt tiplerine göre değışmekle birlikte genelde splenektomi sonrası transfüzyon bağımlı olunması ve düzenli transfüzyon gereksiniminin olması

**Ek 17: Kostman hastaları için HKHT endikasyon koşulları:**

- G-CSF tedavisine yanıtızlık (G-CSF dozu > 20 mcg/kg/gün olarak en az 1 ay süreyle uygulanmasına karşın total nötrofil sayısının < 1000/ mm<sup>3</sup> olması)
- Klonal sitogenetik bozuklukların ortaya çıkması veya MDS/AML gelişmesi
- GATA2 mutasyonunun olması (lösemik transformasyon riski yüksek olduğu için)
- Total nötrofil sayısının > 500/mm<sup>3</sup> olmasını sağlayacak idame G-CSF dozunun > 8.0 mcg/kg/gün olması VEYA yılda 3 aydan fazla G-CSF'in dozu > 10.0 mcg/kg/gün olacak şekilde kullanılmasının gerekli olması

## Kaynaklar:

- 1- The EBMT Handbook 6<sup>th</sup> edition. Apperley J, Carreas E, Gluckman E and Masszi T, eds. Haematopoietic Stem Cell Transplantation, 2012.
- 2- Sureda A, Bader P, Ceasaro S, et al. Indications for allo- and auto- SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplantation 2015; 50: 1037–1056.
- 3- Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 1863-1869.
- 4- Oliansky DM, Camitta B, Gaynon P, et al. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of acute lymphoblastic leukemia: Update of the 2005 evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 505-522.
- 5- Oliansky DM, Rizzo JD, Aplan DA, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in children: An evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13:1-25.
- 6- Middeke JM, Herbst R, Parmentier S, et al. Clofarabine salvage therapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory AML: results of the BRIDGE trial. Leukemia 2016; 30: 261-267.
- 7- Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood 2006; 108: 1092-1099.
- 8- Fuente J, Baruchel A, Biondi A, et al. Managing children with chronic myeloid leukemia: Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age 18 years. Br J Haematol 2014; 167: 33-47.
- 9- Suttorp M. Innovative approaches of targeted therapy for CML of childhood in combination with paediatric haematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2008; 42: S40-S46.
- 10- Niemeyer CM and Kratz CP. Paediatric myelodysplastic syndrome and juvenile myelomonocytic leukemia: molecular classification and treatment options. Br J Haematol 2008; 140: 610-624.
- 11- Perales MA, Ceberio I, Armand P, et al. Role of cytotoxic chemotherapy with hematopoietic cell transplantation in the treatment of Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the ASBMT. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21:971-983.
- 12- De Witte T, Bowne D, Robin M, et al. Use of hematopoietic cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2017; doi.org/10.118.
- 13- Locatelli F and Pagliara D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell anemia. Pediatr Blood Cancer 2012; 59:372.
- 14- Korthof ET, Bekassy AN, Hussein AA, et al. Management of acquired aplastic anemia in children. Bone Marrow Transplant 2013; 48: 191-195.
- 15- Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B, et al. Recommendation on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. Bone Marrow Transplant 2015; 50: 1168-1172.
- 16- Connelly JA, Choi SW and Levine JE. Hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital neutropenia. Hematology 2012; 1: 44-51.

- 17- Prasad VK and Kurtzberg. Emerging trends in transplantation of inherited metabolic diseases. Bone Marrow Transplant 2008; 41: 99-108.
- 18- Hagin D, Burroughs L and Torgerson TR. Hematopoietic stem cell transplantation for immune deficiency and immune dysregulation disorders. Immunol Allergy Clin North Am 2015; 35: 695-711.