



Türk Hematoloji Derneği

58. Yıl

www.thd.org.tr

17. ULUSAL KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU ve HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

17 - 19 Nisan

2025

Xanadu Otel

Antalya



Bildiri ve Konuşma Metinleri Kitabı



www.thdkitht2025.org



Türk Hematoloji Derneği

www.thd.org.tr

BİLİMSEL SEKRETERYA

Türk Hematoloji Derneği İktisadi İşletmesi

Adres: Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (eski 613. Sok.) No: 8

Çankaya – ANKARA

Tel: +90 312 490 98 97

Faks: +90 312 490 98 68

E-posta: thdofis@thd.org.tr

Web: www.thd.org.tr

Türk Hematoloji Derneği Merkez İletişim Bilgileri

Mall of İstanbul Rezidans Ziya Gökalp Mahallesi Süleyman Demirel Bulvarı 7 A Blok No: 26

34306 Başakşehir, İSTANBUL

Tel: +90 212 603 66 55

Faks: +90 212 603 66 35



KONGRE SEKRETERYASI

Serenas Uluslararası Turizm Kongre Organizasyon A.Ş.

Hilal Mahallesi, Cezayir Caddesi No:13 06550 Yıldız, Çankaya / Ankara

Tel: 0 (312) 440 50 11

Faks: 0 (312) 441 45 62

E-posta: info@thdkitht2024.org

Web: www.serenas.com.tr

İÇİNDEKİLER

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU	IV
KONGRE DÜZENLEME KURULU	IV
TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ	V
ÖNSÖZ	VI
KURS PROGRAMI	VII
BİLİMSEL PROGRAM	IX
SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI	XIII
KONUŞMA METİNLERİ	1
SÖZEL BİLDİRİLER	63
POSTER BİLDİRİLER	92
YAZAR DİZİNİ	143

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

BAŞKAN	Muhlis Cem Ar
II. BAŞKAN	Şule Ünal Cangül
GENEL SEKRETER	Özgür Mehtap
ARAŞTIRMA SEKRETERİ	Selami Koçak Toprak
SAYMAN	Fatih Demirkan
ÜYE	Emin Kaya
ÜYE	Ali İrfan Emre Tekgündüz

KONGRE DÜZENLEME KURULU

KONGRE BAŞKANI	Muhlis Cem Ar
KONGRE SEKRETERLERİ	Şule Ünal Cangül Selami Koçak Toprak Ali İrfan Emre Tekgündüz

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ

Bilimsel Alt Komiteler	Başkan	Sekreterleri
Akut Lösemiler Bilimsel A.K.	Volkan Karakuş	Şebnem Yılmaz Ali Fettah Selin Merih Uurlu Ahmet Şeyhanlı
Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel A.K.	Sultan Aydın	Tuğba Belgemen Özer Fatma Aykaş Nihal Boz
Hematolojide Enfeksiyonlar ve Destek Tedavileri Bilimsel A. K.	Vildan Özkocaman	İbrahim Ethem Pınar Tuğcan Alp Kırkızlar Nilgün Eroğlu Tekin Aksu
Hematopatoloji Bilimsel A.K.	Fulya Öz Puyan	Nazan Özsan
Hemofili Bilimsel A.K	Ayşegül Ünüvar	Fatma Burcu Belen Apak Aydan Akdeniz Serap Karaman Melike Sezgin Evim Hasan Mücahit Özbaş
Hemostaz-Tromboz Bilimsel A.K.	Elif Gülsüm Ümit	Canan Albayrak Hasan Fatih Çakmaklı Atakan Tekinalp Mehmet Baysal
Hücre ve Gen Tedavileri Bilimsel A.K.	Meltem Kurt Yüksel	Tuğrul Elverdi Şahika Zeynep Akı Nur Soyer Mahmut Yeral Koray Yalçın
İmmünohematoloji Bilimsel A.K.	Mehmet Sönmez	Özlen Bektas Alpay Yeşilaltay Hüseyin Saffet Beköz
Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel A. K.	Anıl Tombak	Ekrem Ünal Mahmut Bakır Koyuncu Zeynep Tuğba Güven Şefika Akyol
Kronik Myelositer Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler Bilimsel A.K.	Ahmet Emre Eşkazan	Gürsel Güneş Nergiz Erkut
Hematoloji Laboratuvarı Bilimsel A. K.	İlknur Kozanoğlu	Klara Dalva Gülderen Yanıkkaya Demirel
Multiple Myelom Bilimsel A.K	Meral Beksaç	Ayşe Salihoğlu Güldane Cengiz Seval
Lenfoma Bilimsel A.K.	Elif Birtaş Ateşoğlu	Özgür Mehtap Tayfur Toptaş Erman Öztürk Deniz Gören Ozan Salim
Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Bilimsel A.K.	Beyhan Durak Aras	Özden Hatırnaz Ng Yücel Erbilgin
Nadir Hematolojik Hastalıklar Bilimsel A.K.	Şule Mine Bakanay Öztürk	Turan Bayhan Tekin Güney Aysun Şentürk Yıkılmaz Gülkan Özkan
Transfüzyon Tıbbı-Kan Bankacılığı ve Hemaferes Bilimsel A.K.	Neslihan Andıç	Asu Fergün Yılmaz İbrahim Eker Özlem Tüfekçi Sinan Demircioğlu

ÖNSÖZ

17. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücrel Tedaviler Kongresi'ni düzenlemekten, yönetim kurulumuz adına gurur ve mutluluk duyuyorum. 17. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücrel Tedaviler Kongremiz, ülkemizde kendi alanında düzenli olarak gerçekleştirilen en büyük organizasyon olmanın yanında yurt dışındaki benzerleri arasında da en önemli birkaç toplantıdan biri olma özelliğini korumaktadır.

Hematopoietik kök hücre nakli ve hücrel tedaviler ile ilgili gelişmeler her yıl derneğimiz tarafından düzenlenen bu kongrede aktarılmaktadır.

Kongremize 17 Nisan 2025 tarihinde yapılacak "Klinik Araştırma Kursu ve Çalıştayı" ile başlayacağız. Takiben 2 gün sürecek bilimsel programımızda birbirinden değerli konuşmacı ve oturum başkanlarımız ile birlikte kök hücre nakli ve hücrel tedaviler konusunda güncel gelişmeleri, ülkemizde yaşanan sorunları ve olası çözümleri ayrıntılı olarak tartışma fırsatı bulacağız.

Transplantasyon sürecinin olmazsa olmaz takım arkadaşları değerli hemşirelerimiz için bu sene hibrit olarak "17. Kemik İliği Transplantasyonu ve Aferez Hemşireliği Eğitimi Programı"nı düzenliyoruz.

Kongre bilimsel programının hazırlığında emeği geçen kongre sekreterlerine, kongre organizasyon sekreteryasına, destek veren endüstriye, oturum başkanları ve konuşmacılar ile siz değerli katılımcılara en içten teşekkürlerimi sunarım.

Keyifli bir kongre geçirmeniz dileğiyle...

Prof. Dr. Muhlis Cem Ar

Türk Hematoloji Derneği Başkanı-Kongre Başkanı

KURS PROGRAMI

KLİNİK ARAŞTIRMA KURSU VE ÇALIŞTAYI		
KURS SALONU		
SAAT	17 Nisan 2025, Perşembe	
12:50 – 13:00	AÇILIŞ	Elif İnce (DART Başkanı), Can Boğa
13:00 – 13:15	OTURUM 1 Oturum Başkanları: Mehmet Ertem (Ankara Üniversitesi, Ankara), Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara)	
	Donör Araştırmalarında Etik	Şükrü Keleş
13:15 – 15:15	OTURUM 2 Oturum Başkanları: İlknur Kozanoğlu (Acıbadem Labmed Laboratuvarları, İstanbul), Nur Akad Soyer (Ege Üniversitesi, İzmir)	
	Araştırma Kavramsal Çerçevesi Araştırma Sorusu ve Hipotez Oluşturma Araştırma Yönteminin Seçilmesi Primer Sonuç Değişkeni (Sonlanım Noktası) Belirlenmesi Bağımsız Değişkenlerin Belirlenmesi Dahil Olma Hariç Tutma Kriterlerinin Belirlenmesi	Atila Halil Elhan Beyza Doğanay Can Ateş
15:15 – 15:30	KAHVE ARASI	
	OTURUM 3 Oturum Başkanları: Gülcihan Özek (Ege Üniversitesi, İzmir), Koray Yalçın (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul)	
15:30 – 16:30	Literatürün Eleştirel Değerlendirilmesi-I (Prospektif Çalışma Eleştirel Bakış: Yaşam Analizleri Odaklı)	Atila Halil Elhan Beyza Doğanay Can Ateş
16:30 – 17:30	Literatürün Eleştirel Değerlendirilmesi-II (Retrospektif Çalışmalara Eleştirel Bakış)	Atila Halil Elhan Beyza Doğanay Can Ateş
17:30 – 17:45	Geri Bildirimler ve Kapanış	Elif İnce

17 Nisan 2025, Perşembe	
SAAT	KURS SALONU
20:00-21:30	ÜLKEMİZDE KÖK HÜCRE NAKLİNDE YAŞANILAN GÜÇLÜKLER VE ÇÖZÜMLERİ Oturum Başkanları: Muhlis Cem Ar (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul), Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara) Panelistler: - Osman İlhan (Lokman Hekim Akay Hastanesi, Ankara) - Mutlu Arat (Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul) - Mehmet Akif Yeşilipek (Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya) - T.C. Sağlık Bakanlığı Yetkilisi - Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Yetkilisi

KURS PROGRAMI

17. Kemik İliği Transplantasyonu ve Aferez Hemşireliği Eğitim Programı	
KURS SALONU	
SAAT	18 Nisan 2025, Cuma
08:45 – 09:00	AÇILIŞ Muhlis Cem Ar (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul), Kader Çalışkan (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli)
09:00 – 10:40	OTURUM 1: TRANSPLANT SÜRECİNDE PROAKTİF YAKLAŞIM Oturum Başkanları: Özgür Mehtap (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli), Şerife Koçubaba (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul) * Transplant Sürecinde Yapay Zeka ve Yenilikçi Eğitim Yöntemleri: Evin Timur (SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir) * Donör ve Hasta Takip Protokolleri: Sevgül Çil Kazan (Akdeniz Üniversitesi, Antalya) * Transplant Hastalarında Olası Komplikasyonlara Karşı Önlem ve Erken Belirti Tespiti: Buket Akdemir (Hacettepe Üniversitesi, Ankara) * Transplant Hastalarında Sepsise Güncel Yaklaşımlar: Kader Çalışkan (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli)
10:40 – 11:00	KAHVE ARASI
11:00 – 12:00	OTURUM 2: TRANSPLANTTA SEÇİLMİŞ KONULAR Oturum Başkanları: Şule Ünal Cangül (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Seher Yaprak (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli) * Pediatrik Hastada Hemşirelik Bakımının Dinamikleri: Fatma Erdoğan (Akdeniz Üniversitesi, Antalya) * Transplantta Siklosporin Zorunluluğun Getirdiği Zorluklar: Fatma Tekin (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)
12:00 – 13:30	ÖĞLE YEMEĞİ
13:30 – 14:30	OTURUM 3: GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI Oturum Başkanları: Selami Koçak Toprak (Ankara Üniversitesi, Ankara), Hülya Çakır (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul) * Graft Versus Host Hastalığının Yönetiminde Vaka Sunumları ve Multidisipliner Yönetim Stratejileri: Nevin Çetin (Hacettepe Üniversitesi İlhan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Ankara) * Kronik Graft Versus Host Hastalığı: Şerife Koçubaba (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul)
14:30 – 15:00	KAHVE ARASI
15:00 – 17:00	OTURUM 4: HEMŞİRELİĞİ GÜÇLENDİRME Oturum Başkanları: Fatih Demirkan (Memorial Antalya Hastanesi, Antalya), Birsal Küçükersan (Ankara Üniversitesi, Ankara) * Kendini Tanıma: Sevgili Kendim: Besti Üstün (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir) * Profesyonellik ve Mesleki Kimlik: Perihan Güner (İstanbul Bilgi Üniversitesi, İstanbul)
17:00	DEĞERLENDİRME VE KAPANIŞ Ali İrfan Emre Tekgündüz (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul), Emin Kaya (İnönü Üniversitesi, Malatya)

BİLİMSEL PROGRAM

18 Nisan 2025, Cuma		
SAAT	A SALONU	B SALONU
08:00-09:30	HAZIRLIK REJİMLERİ PANELİ Oturum Başkanları: Hakan Özdoğu (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana), Mehmet Yılmaz (Gaziantep Sanko Üniversitesi, Gaziantep), Gülsüm Özet (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara) - AlloKHN'de Hazırlık Rejimi Seçerken Nelere Dikkat Edelim?: Ümit Barbaros Üre (Koç Üniversitesi, İstanbul) * Olgu Temelli Panel: - Olgu I: Genç IMF Hastası - Haploidentik AlloKHN: Şahika Zeynep Akı (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara) - Olgu II: Yaşlı -Kororbid MDS Hastası - Tam Uyumlu AlloKHN: Volkan Karakuş (SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya) - Olgu III: Genç Yaş MRD-Allo Sonrası Nüks Hastada İkinci Allojeneik Nakil: Ali Hakan Kaya (Biruni Üniversitesi, İstanbul)	ENFEKSİYON OTURUMU Oturum Başkanları: Savaş Kansoy (Ege Üniversitesi, İzmir), Mehmet Ertem (Ankara Üniversitesi, Ankara) - ECIL'de Yeni Ne Var?: Zühre Kaya (Gazi Üniversitesi, Ankara) - HKHN'nin Mikrobiota Üzerine Etkileri: Fatma Burcu Belen Apak (Başkent Üniversitesi, Ankara) - Mikrobiotanın HKHN Başarısı Üzerine Etkileri ve Mikrobiota Değişirse HKHN Başarısı Değişir mi?: Nilgün Eroğlu (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)
09:30-10:00	KAHVE ARASI	KAHVE ARASI
10:00-11:00	LENFOMA OTURUMU Oturum Başkanları: Muhit Özcan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Ahmet Burhan Ferhanoğlu (Koç Üniversitesi, İstanbul) - DBBHL'da Bispesifik Antikor Tedavileri Hangi Aşamada Kullanılmalı?: Erman Öztürk (İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul) - MHL'da OKHN Yeri Hala Var mı?: Seval Akpınar (Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ) - Hodgkin Lenfomada Kontrol Noktası İnhibitörleri ile Tedavi Sonrası Allojeneik Naklin Yeri ve Zamanlaması?: Ahmet Kürşad Güneş (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)	GRAFT MANİPÜLASYONU OTURUMU Oturum Başkanları: Mehmet Akif Yeşilipek (Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya), Namık Yaşar Özbek (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara) - Alfa/Beta Deplesyon: Didem Atay (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul) - Treg Seleksiyonu ve İnfüzyonu: Murat Elli (Medipol Üniversitesi, İstanbul) - CD45RA Deplesyonu: Salih Gözmen (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)
11:00-11:15	KAHVE ARASI	KAHVE ARASI
11:15-12:00	UYDU SEMPOZYUMU  Son Veriler Işığında ATLG ile GVHD Profilaksisi Oturum Başkanı: Siret Ratip (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul) Konuşmacı: Hasan Atilla Özkan (Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul)	
12:00-13:30	ÖĞLE YEMEĞİ	ÖĞLE YEMEĞİ

BİLİMSEL PROGRAM

18 Nisan 2025, Cuma

SAAT	A SALONU	B SALONU
13:30-14:15	STATE OF THE ART LECTURE: Recent Advances in the Management of Chronic GVHD Oturum Başkanı: Mutlu Arat (Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul) - Konuşmacı: Nicolaus Kröger (University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany)	
14:15-14:30	KAHVE ARASI	KAHVE ARASI
14:30-15:30	DONÖR OTURUMU Oturum Başkanları: Ahmet Muzaffer Demir (Trakya Üniversitesi, Edirne), Mustafa Çetin (Medstar Antalya Hastanesi, Antalya), Elif İnce (Ankara Üniversitesi, Ankara) - Allo Akriba: Muzaffer Keklik (Erciyes Üniversitesi, Kayseri) - Allo Akriba Dışı: Tuğrul Elverdi (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul) - Haploidentik: Pervin Topçuoğlu (Ankara Üniversitesi, Ankara)	ZOR NAKİLLERDE BAŞARI NASIL ARTTIRILABİLİR? Oturum Başkanları: Ali Bülent Antmen (Acıbadem Hastanesi, Adana), Alphan Küpesiz (Akdeniz Üniversitesi, Antalya) - MDS: Alphan Küpesiz (Akdeniz Üniversitesi, Antalya) - Nüks T-Hücreli ALL: Özlem Arman Bilir (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara) - AML: Suar Çakı Kılıç (SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)
15:30-15:45	KAHVE ARASI	KAHVE ARASI
15:45-16:30	UYDU SEMPOZYUMU  IDEODEN "Primum non nocere": Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Treosulfan Bazlı Hazırlık Rejimleri ile Paradigma Değişiyor Oturum Başkanı: Leylagül Kaynar (Medipol Üniversitesi, İstanbul) Konuşmacı: Elif Birtaş Ateşoğlu (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)	
16:30-16:45	KAHVE ARASI	KAHVE ARASI
16:45-17:45	AKUT LÖSEMİLER OTURUMU Oturum Başkanları: Zafer Gülbaş (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli), Ali Ünal (Erciyes Üniversitesi, Kayseri) - AML'de Allogeneik HKHN Sonrası İdamenin Yeri: Cafer Adıgüzel (Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul) - ALL'de Allogeneik HKHN Sonrası İdamenin Yeri: Orhan Kemal Yücel (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)	KOMPLİKASYONLAR OTURUMU Oturum Başkanları: Adalet Meral Güneş (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa), Sedat Uygun (İstinye Üniversitesi-Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya) - Orak Hücreli Anemide HKHN Komplikasyonları: Vedat Uygun (İstinye Üniversitesi-Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya) - Demir ve HKHN: Barış Kuşkonmaz (Hacettepe Üniversitesi, Ankara) - Enfeksiyon Dışı Pulmoner Komplikasyonlar: Müge Gündoğdu (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul)
17:45-18:00	KAHVE ARASI	KAHVE ARASI
18:00-19:00	SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI	SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI
20:00-21:15	DART ARAŞTIRMA TOPLANTISI Oturum Başkanları: Mahmut Yeral (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana), Tuğrul Elverdi (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul), Dilber Talia İleri (Ankara Üniversitesi, Ankara) - Araştırma Proje Önerilerinin Tartışılması-I - Araştırma Proje Önerilerinin Tartışılması-II - Araştırma Proje Önerilerinin Tartışılması-III - Geri Bildirimler ve Kapanış: Elif İnce (Ankara Üniversitesi, Ankara)	

BİLİMSEL PROGRAM

19 Nisan 2025, Cumartesi	
SAAT	A SALONU
08:00-09:00	ENGRAFTMAN OTURUMU Oturum Başkanları: Teoman Soysal (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul), Hale Ören (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir) - Kötü Graft Fonksiyonu ve Graft Kaybı Tanımı ve Önlenmesi: Hakkı Onur Kırkızlar (Trakya Üniversitesi, Edirne) - Kötü Graft Fonksiyonu ve Graft Kaybı Yönetimi: Deniz Gören (Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul)
09:00-09:15	KAHVE ARASI
09:15-10:30	DESTEK TEDAVİLERİ OTURUMU Oturum Başkanları: Fahir Özkalemkaş (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa), Filiz Vural (Ege Üniversitesi, İzmir) - Dirençli CMV Yönetimi: Elif Birtaş Ateşoğlu (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul) - Gansiklovir Dirençli CMV Enfeksiyonu Deneyimi: Elif Aksoy (İstanbul Üniversitesi, İstanbul) - EBV ilişkili Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık Yönetimi: Zeynep Arzu Yeğin (Gazi Üniversitesi, Ankara)
10:30-10:45	KAHVE ARASI
10:45-12:15	GVHD OTURUMU Oturum Başkanları: Atilla Tanyeli (Memorial Hastanesi, İstanbul), Can Boğa (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana), Olga Meltem Akay (Koç Üniversitesi, İstanbul) - Akut GvHD'de Yenilikçi Tedaviler: İpek Yönel Hindilerden (İstanbul Üniversitesi, İstanbul) * Olgu Temelli Panel - Olgu I: Akut GVHD Profilaksisinde Uygun İmmünespresif Seçimi/Zamanlaması: Merve Pamukçuoğlu (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara) - Olgu II: Steroide Dirençli aGVHD (GIS): Nurgül Özgür Yurttaş (Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, İstanbul) - Olgu III: Dirençli GIS kGVHD (Akciğer): Tayfur Toptaş (Marmara Üniversitesi, İstanbul)
12:15-13:15	ÖĞLE YEMEĞİ
13:15-14:15	MOBİLİZASYON OTURUMU Oturum Başkanları: Erdal Kurtoğlu (SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya), Gürhan Kadıköylü (Memorial Diyarbakır Hastanesi, Diyarbakır) - Otolog Nakilde İdeal Mobilizasyon Yöntemi: Mahmut Yeral (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana) - Allojenik Nakilde İdeal Kök Hücre Miktarı: Ümit Yavuz Malkan (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)
14:15-14:30	KAHVE ARASI
14:30-15:15	UYDU SEMPOZYUMU Klinik ve Laboratuvar Perspektifinden B-ALL'de Minimal Kalıntı Hastalık Konuşmacılar: İnci Alacacioğlu (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), İlkur Kozanoğlu (Acibadem Labmed Laboratuvarları, İstanbul), Musa Karakükcü (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)
15:15-15:45	KAHVE ARASI
15:45-17:15	CAR-T HÜCRE TEDAVİLERİ OTURUMU Oturum Başkanları: Güner Hayri Özsan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), Ercüment Ovalı (Acibadem Labcell, İstanbul) - ALL ve Lenfomada CAR-T Tedavisinde Son Durum Nedir?: İbrahim Yakoub Agha (Lille University Hospital, France) - MM ve Otoimmün Hastalıklarda CAR-T Tedavisinde Son Durum Nedir?: Güldane Cengiz Seval (Ankara Üniversitesi, Ankara) - CAR-T Tedavisi Komplikasyonları ve T Hücre Tükenmişliği: Ebru Erdoğan (Acibadem Altunizade Hastanesi, İstanbul)
17:15-17:30	KAHVE ARASI

AMGEN

BİLİMSEL PROGRAM

19 Nisan 2025, Cumartesi	
SAAT	A SALONU
17:30-19:00	CAR-T DIŞI HÜCRE TEDAVİLERİ OTURUMU Oturum Başkanları: Mehmet Sönmez (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon), Ülker Koçak (Gazi Üniversitesi, Ankara) - Tümör İnfiltrate Eden Lenfosit (TIL): Cansu Hemşinlioğlu (Acıbadem Labcell Hücrel Tedavi Merkezi, İstanbul) - Sitokinle Uyarılmış Öldürücü Hücreler (CIK): Cem Turam (Acıbadem Labcell Hücrel Tedavi Merkezi, İstanbul) - Virüs Spesifik T Hücreler (VST): Alpay Yeşilaltay (Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, İstanbul)

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI 18 NİSAN 2025, CUMA 18:00-19:00	
SÖZLÜ SUNU OTURUMU - I / BAKIM-KOMPLİKASYON-YAŞAM KALİTESİ OTURUMU	
Oturum Başkanları: Selda Çeneli Kahraman (Medicana International İzmir Hastanesi, İzmir), Ümit Barbaros Üre (Koç Üniversitesi, İstanbul)	
SÖZLÜ SUNU A SALONU	
Başlık	Konuşmacı
ÜLKEMİZDEKİ PEDIATRİK KEMİK İLİĞİ NAKİL ÜNİTELERİNİN, HEMŞİRELER İÇİN MİKNATIS ÜNİTELER OLMASI İÇİN NELER YAPMALIYIZ?	İbrahim Eker (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar)
HASTA BAKIMI GELİŞTİRME PROGRAMI UYGULANAN BİR MERKEZDE ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ MORTALİTESİ ÜZERİNE 7 YILLIK BİR ANALİZ	Osman Şahin (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)
HASTA BAKIMI GELİŞTİRME PROGRAMI UYGULANAN BİR MERKEZDE OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ MORTALİTESİ ÜZERİNE 7 YILLIK BİR ANALİZ	Osman Şahin (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)
KEMİK İLİĞİ NAKLİ SÜRECİNDE SİKLOSPORİN TEDAVİSİ ALAN HASTALARDA HEMŞİRELİK BAKIMI	Esma Solaz (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)
REFRAKTER ALL HASTASINDA BFM İNDÜKSİYON TEDAVİSİNDE VİNCİRİSTİN EKSTRAVAZASYONU: VAKA SUNUMU	Esra Barın (Medipol Üniversitesi, İstanbul)
ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI HEMORAJİK SİSTİT GELİŞEN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE UYGULANAN TEDAVİLER	Gülçin Miyase Sönmez (Ankara Üniversitesi, Ankara)
SÖZLÜ SUNU OTURUMU - II / HAZIRLIK REJİMLERİ OTURUMU	
Oturum Başkanları: Taner Demirel (Ankara Üniversitesi, Ankara), Yöntem Yaman (Medipol Üniversitesi, İstanbul)	
SÖZLÜ SUNU B SALONU	
Başlık	Konuşmacı
ÇOCUK HASTALARDA HAZIRLAMA REJİMİNDE BUSULFAN DOZUNUN ARDIŞIK KAN DÜZEY ÖLÇÜMLERİ İLE AYARLANMASI VE ÖNEMİ	Dilber Talia İleri (Ankara Üniversitesi, Ankara)
PEDIATRİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLGULARINDA HAZIRLAMA REJİMİNİN ENDOJEN METABOLİK BİLEŞENLER VE METABOLİK YOLAKLAR ÜZERİNE ETKİSİ	Fatma Burcu Belen Apak (Başkent Üniversitesi, Ankara)
OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ HAZIRLAMA REJİMLERİNDE KULLANILAN JENERİK MELFALANLARIN ETKİ VE YAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	Gülçin Miyase Sönmez (Ankara Üniversitesi, Ankara)
TRANSPLANTASYON SONRASI SİKLOFOSFAMİD DOZ MODİFİKASYONLARININ ORAK HÜCRE HASTALIĞINDA TRANSPLANT KOMPLİKASYONLARININ GELİŞİMİNE ETKİSİ ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYON PROTOKOLLERİ	Cem Kis (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)
DÜŞÜK YOĞUNLUKLU HAZIRLAMA REJİMİNDE FLUDARABİN YERİNE KLADRİBİN KULLANIMI	Uğur Şahin (Medicana International Ankara Hastanesi, Ankara)
AKUT MYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ MYELOBLATİF HAZIRLAMA REJİM OLARAK FLUDARABİN+SİKLOFOSFAMİD'İN SİKLOFOSFAMİD+TBI İLE ETKİNLİK VE GÜVENLİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	Selim Sayın (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara)
ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİSİNDE TCR Aß (+) DEPLESYONU VE TRANSPLANTASYON SONRASI SİKLOFOSFAMİD İLE NAKİL: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ	Ebru Yılmaz (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)
SÖZLÜ SUNU OTURUMU - III / PREKLİNİK KONULAR-NADİR DURUMLAR	
Oturum Başkanları: Gülsan Sucak (Medicalpark Bahçelievler Hastanesi, İstanbul), Fehmi Hindilerden (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)	
SÖZLÜ SUNU C SALONU	
Başlık	Konuşmacı
AMNİYON SIVISININ YÜKSEK GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR (G-CSF) İÇERİĞİ VE IN VİTRO/ IN VİVO UYGULAMALARDA KULLANIMA YÖNELİK OPTİMİZASYONU	Mahsa Yousefzadeh (Ankara Üniversitesi, Ankara)
TÜRKİYE'DE BİR İLK: RAG 1 EKSİKLİĞİNDE EX VİVO GEN NAKLİ	Merve Tellioğlu Sarıslan (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)
GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI GELİŞEN ÇOCUK HASTALARDA PLAZMA RUKSOLİTİNİB DÜZEYLERİ VE FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ	Ebru Yılmaz (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)
SİSTEMİK SKLEROZİS TANILI DOKUZ HASTADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKİL DENEYİMİ	Tuba Özkan Tekin (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul)
ÇOCUKLUK ÇAĞINDA PRİMER İMMÜN YETMEZLİK TANILI HASTALARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Suar Çakı Kılıç (SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)
2004-2024 YILLARI ARASINDA KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU UYGULANAN ERİŞKİN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ	Esra Hanedar (Ankara Üniversitesi, Ankara)
PRİMER AMİLOİDOZDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ İLE BİRLİKTE DARATUMUMAB TABANLI İNDÜKSİYON VE KONSOLİDASYON TEDAVİLERİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ	Selin Merih Uurlu (Medicana International Ankara Hastanesi, Ankara)

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI

SÖZLÜ SUNU OTURUMU - IV / PEDIATRİ OTURUMU	
Oturum Başkanları: Özcan Bör (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir), Ahmet Emin Kürekçi (Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Ankara)	
SÖZLÜ SUNU D SALONU	
Başlık	Konuşmacı
AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİDE RELAPS OLGULARI: 20 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ	Adalet Meral Güneş (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)
ERKEN/ÇOK ERKEN RELAPS AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI RELAPSIN ÖNLENMESİNDE 6-MERKAPTOPYÜRİN VE METOTREKSAT İDAME TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI VE PROGNOZA ETKİSİ	Zühre Kaya (Gazi Üniversitesi, Ankara)
ÇOCUKLARDA ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ, HACETTEPE DENEYİMİ	Gülşay Aksak Yiğit (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)
HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN PEDIYATRİK HASTALARIN AKUT VE KRONİK BÖBREK SORUNLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ	Arzu Akyay (İnönü Üniversitesi, Malatya)
İNFAİTİL OSTEOPETROZİSTE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TÜRKİYE DENEYİMİ	Ebru Yılmaz (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)
ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYON SIKLIĞI: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Elif Aksoy (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)
BETA TALASEMİ MAJORLU ÇOCUKLARDA ANTİ-HLA ANTİKORLARININ HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÜZERİNDEKİ ROLÜ	Ayça Koca Yozgat (Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara)
SÖZLÜ SUNU OTURUMU - V / HEMOGLOBİNOPATİLER-KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİKLERİ OTURUMU	
Oturum Başkanları: Valeh Huseynov (Azerbaycan), Vildan Özkocaman (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)	
SÖZLÜ SUNU E SALONU	
Başlık	Konuşmacı
ERİŞKİN ORAK HÜCRE ANEMİSİ HASTALARINDA HAPLOİDENTİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ: İLK KLİNİK SONUÇLAR	Hakan Özdoğu (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)
ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN DÜŞÜK RİSKLİ MYELODİPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Melis Bektaş (Ankara Üniversitesi, Ankara)
ERİŞKİN ORAK HÜCRE HASTALIĞI İÇİN ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN 102 OLGUDA NAKİL SONUÇLARI	Mahmut Yeral (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)
APLASTİK ANEMİDE AKRABA DIŞI VE HAPLOİDENTİK VERİCİDEN ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL SONUÇLARI	Ajda Güneş (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)
AKRABA KÖK HÜCRE DONÖRLERİNDE ÜST YAŞ SINIRI KAÇ OLMALI? 60 MI 70 Mİ?	Sıdıka Gülkan Özkan (Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul)
YAŞLI SAĞLIKLI DONÖRLERDE GCSF İLE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRELERİN MOBİLİZASYONU: YAŞA GÖRE GÜVENLİK VE ETKİNLİK	Osman Şahin (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)
ERİŞKİN ORAK HÜCRE HASTALARINDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI YAKLAŞIK 10. YILDA SAĞLIK DURUMU VE YAŞAM KALİTESİ	Can Boğa (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)
ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN AKUT LÖSEMİ HASTALARININ UZUN DÖNEM TAKİBİNDE GEÇ ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ: 10 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ	Müge Şahin (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)

17.

Ulusal
Kemik İliği
Transplantasyonu ve
Hücreşel Tedaviler
Kongresi

17 - 19 Nisan 2025, ANTALYA

■ **Konuşma Metinleri**

Virüs Spesifik T Antijenleri

Dr. Alpay YEŞİLTAY

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Virus-specific T-cell (VST) terapisi, hücrel tedavi türlerinden biridir. Bu tedavi, özellikle hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) veya solid organ nakli sonrasında hastanın karşılaşılabileceği virüslere karşı bir tedavi yöntemidir. İlk çalışmalar 26 yıl önce, Riddell tarafından, sağlıklı bir donörden elde edilen virüs spesifik T hücrelerinin, otojen CMV enfekte fibroblastlardan ex-vivo olarak üretilebileceğini göstermesiyle başlamıştır. Virüs spesifik T hücreleri (VST), ilk olarak allojenik kök hücre nakli (SCT) alıcısına transfer edildiğinde, Graft-versus-host hastalığı (GVHD) oluşturmada CMV enfeksiyonlarını engellemesi sonucu bu hücrelerin CMV hastalığının önlenmesinde ve tedavisinde güvenli ve etkili olduğunu ortaya koyulmuştur. VST uygulamaları, sonrasında bugüne kadar Epstein Barr Virüsü, Adenovirüs, BK virüsü ve HHV6 gibi yaygın post-transplant viral patojenleri hedefleyen çeşitli virüs spesifik T hücrelerinin üretimine geçilmiştir.

VST ürünleri, bağışçı kaynaklı veya üçüncü taraftan olabilir. Bağışçı kaynaklıda kaynak kemik iliği transplantasyonunda kullanılan kök hücreleri bağışlayan donördür. Üçüncü tarafta ise, kan sağlıklı bir bağışçıdan alınır, bunun için birden fazla alıcı için kullanılabilir. Bu "hazır ürün", doğru eşleşme yapan hastalar için saklanır ve kullanılabilir. Donör kaynaklı viral spesifik adaptif hücre tedavisinin üretimi ve uygulanmasındaki bazı sınırlamalar nedeniyle bankalanmış, raflardan temin edilebilen veya "üçüncü taraf" olarak adlandırılan T hücreleri kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Bu amaçla uygun çeşitliliğe sahip bankalar oluşturulmuş ve bu bankalar, yalnızca hemen erişilebilir olmalarının yanı sıra, HLA uyumsuz HCT alıcıları içinde avantajlar sunmaktadır. Bankalanmış T hücreleri, HLA kısıtlamaları açısından karakterize edildiğinden, virüsle enfekte hücrelerde bulunan ve hasta tarafından ifade edilen HLA alleli ile kısıtlanmış T hücreleri seçilebilir. Bazen hastaların, bir HLA alleli tarafından sunulan epitoplara özgül viral spesifik T hücrelerine yanıt vermemesi, ancak başka bir üçüncü taraf donörden alınan, farklı bir HLA alleli tarafından sunulan farklı bir epitop için özgül T hücreleriyle tedaviye yanıt vermesi de olasıdır.

VST tedavisindeki sınırlamalar, HCT donöründen türetilen viral spesifik T hücrelerinin etkinliği için daha kritik olan konu, HLA kısıtlamasıdır. HLA allellerinin varyantları, belirli viral epitoplara sunma kapasitesinde farklılık göstermesi sonucu yakalama yöntemini zorlaştırabilir. HLA uyumsuz transplantasyon durumunda, viral spesifik CTL'ler, HCT alıcısı ile paylaşılan bir HLA alleli olmadığı için sitotoksikite açısından kısıtlanabilir ve bu konak enfekte hedeflerinin tedavisinde etkisiz olmasına neden olabilir. Bu sorun, viral spesifik T hücre hattı infüzyon öncesinde HLA kısıtlaması açısından değerlendirilmediğinde özellikle problemli hale gelebilir. Bunun sonucu HCT donörü ya da hasta dışında sağlıklı bireyler türetilen bankalanmış kısmi HLA uyumlu viral spesifik sitotoksik T hücrelerinin kullanımını keşfetmeye yönlendirmiştir. Diğer bir zorluk daha önce söz konusu virüse karşı duyarlı olmamış donörlerden viral spesifik popülasyonlar üretmekdeki zorluktur.

Donör Lenfosit İnfüzyonu (DLI): işlenmemiş donör lenfositlerinin adaptif transferini içeren ve Allo-HCT (alojenik kök hücre nakli) bağlamında ilk kullanılan immünoterapötik yaklaşımdır. Ancak, bu yaklaşımın etkinliği, periferik kanda hafıza VST'lerinin düşük frekans-

ları, özellikle akut virüsler için sınırlıdır. Bu amaçla antiviral hafıza T-hücre aktivitesini korurken GVHD riskini azaltmak için bir dizi yaklaşım araştırılmıştır. DLİ'lerden naif T hücrelerinin seçici olarak uzaklaştırılması (CD45RA pozitif hücrelerin immünomanyetik olarak uzaklaştırılması) alloreaktif T-hücre yanıtlarını sınırlamanın bir yolu olarak uygulanmıştır. Sonuç olarak allo-HCT sonrası naif T-hücrelerinin uzaklaştırılmasıyla yapılan DLİ infüzyonlarının güvenliği ve uygulanabilirliği gösterilmiştir. HCT ortamlarında, naif T hücrelerinden arındırılmış, hafıza T hücresi zenginleştirilmiş DLİ infüzyonlarının, tedavi edilen hastalarda akut ve kronik GVHD'nin düşük insidansı ile ilişkili olduğunu ve antiviral korumada iyileşme belirtileri gösterdiği kanıtlanmıştır.

Dolaşımdaki VST'leri izole etmenin iki doğrudan izolasyon yöntemi vardır, bunlar multimer seçimi ve IFN γ yakalamadır. Multimer seçimi yöntemi, multimerler sunulan peptidlere karşı reaktivite gösteren T hücrelerinin özel seçimi için floresanlı veya manyetik etiketlenmiş, peptid yüklü HLA moleküllerinden oluşan komplekslerin kullanımı esasına dayanır. IFN γ yakalama yaklaşımı ise, antijenle uyarılmış, IFN γ üreten hücrelerin manyetik boncuklar kullanılarak izole edilebileceği ve ardından hastalara adoptif transferle verilebileceği bir alternatif seçim yöntemini temsil eder. Bu yaklaşımın üstünlüğü, tüm antijen kaynaklarının kullanılması durumunda hem CD4+ hem de CD8+ antijen-spesifik T hücrelerinin izole edilmesini sağlamasıdır.

Virüs-özü T hücrelerinin ex vivo genişletmesi amacı ile, antijen yüklü antijen sunan hücrelerle (APC'ler) tekrarlanan in vitro uyarım yoluyla virüs-reaktif popülasyonları amplifiye edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla CMV, ex vivo genişletilmiş T hücreleri ile immünoterapötik olarak hedeflenen ilk virüs olup sonrasında EBV gelmektedir. Böylelikle hedeflenen patojenlere daha önce maruz kalmış ve dolayısıyla önceden var olan bağışıklığa sahip seropozitif vericiler kullanılır.

Diğer önemli bir nokta son zamanlarda tek bir virüsü değil, birden fazla klinik açıdan problemlili virüsü aynı anda hedeflemeyi amaçlayan AdV+EBV (CMV-seronegatif vericilerden) veya AdV+EBV+CMV (CMV-seropozitif vericilerden) için özgüllükleri olan iki veya üç virüs-yönlendirilmiş VST'ler (virüs-spesifik T hücrelerin) üretilmesidir.

Şu ana kadar elde edilen kapsamlı klinik deneyimler, VST infüzyonlarının, allo-HCT alıcılarında viral komplikasyonların yönetiminde güvenliğini ve terapötik faydasını açıkça göstermiştir. Bunlar arasında renal transplantasyon başta olmak üzere solid organ transplantasyonlarında kullanımı, progresif multifokal lökoensefalopati, coronavirus ve BK virüsü enfeksiyonu, JC virüsü enfeksiyonu, Merkel Hücre Virüsü, Human Polyomavirus 6 (HPyV6) ve 7 (HPyV7) ve HIV de giderek kullanımları artmaktadır.

Şu ana kadar gelinen noktada VST tedavisinin güvenli olduğunu ve immun sistemi zayıf hastalarda antiviral bağışıklığın yeniden yapılması ve virüs kontrolü ile ilişkilendirildiği kanıtlanmıştır. Üretim yöntemlerindeki gelişmeler, bireyselleştirilmiş tedavi ve üçüncü taraf VST ürünlerinin üretimi bu tedavi seçeneğinin kullanımını giderek artıracaktır. VST tedavisinin, birden fazla antiviral özgüllüğü barındırabilecek geniş spektruma dönüşmesi gelecekte yaygın kullanımı için umut vericidir. VST tedavisinin HCT dışında da genişletilmesi yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Sonuçta, VST tedavisinin antiviral tedavi seçenekleri arasında geniş çapta uygulanabilirliği gelecekte yaygın kullanılabilirliğini desteklemektedir.

DEMİR VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Dr. Barış KUŞKONMAZ

Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Temel olarak nakil öncesi eritrosit transfüzyonlarına bağlı olarak gelişen demir yüklenmesi (DY) nakil sonuçları üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. DY’de görülen ferritin değerinde artış, ferritinin akut faz reaktanı olması nedeniyle enfeksiyon ve inflamasyona da işaret edebilir. Ayrıca ağır graft versus host (GVHH) hastalığı ve nakil ilişkili hemofagositik lenfositosis de ferritin düzeylerinde artışa neden olabilir.

DY, ferritin düzeyinin enfeksiyöz veya inflamatuvar bir durum olmadan, normal aralığın üst sınırını (>150–300 ng/ml) aşması olarak tanımlanır ve nakil sonrası sıklığı %30 ile %60 arasında değişmektedir. Büyük ölçüde eritrosit transfüzyonuna bağlı olarak gelişen DY’ne, anemi nedeniyle hepsidin hormon düzeylerinin azalması sonucu demir emiliminin artması da katkıda bulunur. Ayrıca kemoterapiyle bağlı mukozit nedeniyle artan demir emilimi ve hasarlı dokulardan demir salınımı da DY nedenleri arasındadır.

DY, hücresel mitokondriyal hasara, protein denatürasyonuna ve DNA hasarına neden olan reaktif oksijen ürünlerinin oluşumuna yol açar. DY aracılı toksisitede etkili faktörler demir ilişkili toksik maddelerin miktarı ile bireysel antioksidan genetik özellikler, çevresel faktörler ve en önemlisi maruz kalma süresidir.

Demir yüklenmesinin nakil sonuçları üzerine etkisi

Artmış ferritin, genel sağ kalımda azalma, enfeksiyon riskinin artış, engraftman başarısızlığı/ engraftmanda gecikme, akut GVHH, relaps ve sinüzoidal obstrüksiyon sendromu riskinde artışa neden olur. Bunlara ek olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu/fibrozisi, kalp yetmezliği ve endokrin komplikasyonlar gibi non-spesifik komplikasyonlara da neden olur.

Demir yüklenmesi-ölçme yöntemleri

DY için serum ferritin zayıf bir prediktif değere sahiptir. DY değerlendirmesi için yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri T2* MRI’dir. Süper İletken Kuantum Girişim Cihazı (SİKGC), giderek daha fazla kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir. Fakat SİKGV dünya çapında az sayıda merkezde bulunur. Özellikle transfüzyon satürasyonu %70’i geçtiğinde transferrine bağlı olmayan demir (TBOD) ve labil plazma demiri (LPD) serumda ölçülebilir düzeye ulaşır. Günümüzde TBOD ve LPD ölçümü özel laboratuvarlarda araştırma amaçlı yapılmaktadır. Tablo 1’de demir toksisitesi riskini değerlendirmek ve aşırı demir yükünü ölçmek için mevcut yöntemler gösterilmiştir.

İzlem ve tedavi

Nakil öncesi (hazırlık rejimi başlamadan önce herhangi bir zaman): Demir aracılı toksisite, yıllar içinde biriken kümülatif etki ile doku hasarına neden olur. Aynı zamanda organ ve dokular, nakil ilişkili morbiditeye karşı daha az dirençli olur. Transfüzyona bağımlı anemi öyküsü olan ve nakil öncesinde DY şüphesi olan her hastada, valide edilmiş bir yöntemle DY değerlendirmesi yapılmalıdır. Nakil yapılabilmesi için uygun T2* MRI değeri kalp için >

**17. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve
Hücreyel Tedaviler Kongresi
17 - 19 Nisan 2025, Antalya**

Tablo 1. Demir toksisitesi riskini değerlendirmek ve yükünü ölçmek için mevcut yöntemler

Metod	Avantajlar	Sınırlılıklar
Transferrin satürasyonu	Toksik TBOD/LPD havuzunu dolaylı olarak yansıtan mevcut tek test	Demir havuzuyla kantitatif korelasyon yok
	> %70 olması kesinlikle serumda TBOD/LPD varlığını gösterir	
	Tekrarlanan değerlendirme için ucuz ve kullanımı kolay	Çoklu transfüzyon yapılan hastalar için sınırlı güvenilirlik
Serum ferritin	Tekrarlanan değerlendirme için ucuz ve kullanımı kolay	Demir yükünün dolaylı göstergesi
	Trendi tespit etmek mümkün	Yüksek seviyelerde demir yükü ile doğrusal olmayan sonuçlar
	Toplam vücut demir depoları ve klinik sonuçlarla ilişkilidir	Azalma olmaması şelasyon yanıtını dışlamaz
	Bazı merkezde kullanılabilen tek yöntem	Farklı durumlardan (iltihap, karaciğer hastalığı enfeksiyonları) güçlü bir şekilde etkilenir
TBOD/LPD düzeyi	Dolaşımdaki demirin potansiyel olarak toksik formunu gösterir	Rutin bir test değil Validasyon yok Yalnızca spesifik araştırma merkezlerinde yapılabilir
	Demir toksisitesini önlemek için TBOD/LPD'i normal sınırlarda tutmak önemli bir hedefdir	Oldukça labil. Şelatör tedavisi sonrası yüksek oranda rebound
		İnefektif eritropoez, transfüzyon döngüsünün fazı ve farklı transfüzyon oranları gibi durumlarda yorumlama güçlüğü
Karaciğer biyopsisi	Aşırı demir yükünün doğrudan ölçülmesi Karaciğer demir konsantrasyonu için hâlâ altın standart	İnvaziv yöntem, komplikasyon riski (uzman merkezlerde çok düşük)
	Karaciğer histolojisinin değerlendirilmesi	Hastalar tarafından yeterince kabul edilmeyen bir yöntem
	1,5 Tesla MR cihazı yoksa hala tek yöntem	Yetersiz numune riski (<1 mg kuru ağırlık)
	Ucuz	Tekrarlanan takip için kullanılamaz
T2* MRI (mevcut standart)	Non-invaziv ve güvenli	İndirekt karaciğer demir konsantrasyonu ölçümü
	Karaciğer demir konsantrasyonu ile doğrusal olarak ilişkili (T2/T2*'nin tersi)	Ölçülen T2/T2*'yi demir konsantrasyonuna dönüştürmek için kalibrasyon gerektirir
	Doğrulanmış ve standartlaştırılmıştır	Kalibrasyonun organ spesifik olarak yapılması
	Dünya çapında yaygın olarak kullanılıyor	Ferromanyetik özellikte cihaz bulunan hastalar teste tabi tutulamaz
	Cihazlar arası ve cihaz içi tekrarlanabilirlik	Veri toplama ve yorumlama için eğitimli uzman personele ihtiyaç vardır
	Çoklu organ değerlendirme imkanı	Pahalı ve her zaman mevcut olmayabilir

TBOD: transferrine bağlı olmayan demir, LPD: labil plazma demiri

Tablo 2. Nakil sonrası demir yükü için uygun stratejinin belirlenmesinde etkili faktörler

	Flebotomi	Şelasyon
Avantajlar	- Etkili - Güvenli - Ucuz - Demirin tamamen uzaklaştırılmasını sağlar ve vücut demir içeriğini normalleştirir	- Etkili - Güvenli - TBOD/LPD üzerinde anında etki - Hastane erişimi gerekli değil - Ucuz
Dezavantajlar	- Kalıcı engraftman gerektirir (nakil sonrası erken dönemde kullanılamaz) - NTBI/LPI üzerindeki direk etkinin doğrulanması gerekiyor - Hastane erişimi gerekli	- Siklosporinin eş zamanlı kullanımı durumunda artmış renal toksisite riski - Düşük demir yükü seviyesi varlığında toksisitede olası artış

TBOD: transferrine bağlı olmayan demir, LPD: labil plazma demiri

20 ms, karaciğer < 5 mg/g dw olarak bildirilmektedir. Malign olmayan hastalıklarda, DY tedavisi için naklin ertelenmesi veya DY'ne rağmen nakil yapma kararı, her bir hasta özelinde risk fayda analizi göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Nakil sırası (hazırlık rejimi başlangıcından kalıcı engraftmana kadar) : Hazırlık rejimi sırasında, kemik iliğinde eritroid lizis nedeniyle dolaşıma önemli miktarda TBOD ve

LPD salınır. Ayrıca eritroid düzelme başlana kadar serum transferrini aracılığıyla eritroid sisteme demir salınamaz. Eritroid düzelme başlaması ile beraber, DY olmadığı sürece, NTBI ve LPI nakil sonrası 3-4 hafta içinde dolaşımda ortadan kaybolur. TBOD /LPD'i baskılamak için nakil aşamasında şelasyon tedavisi deneysel bir yaklaşımdır. Sadece yavaş, gecikmiş veya tam olmayan kemik iliği iyileşmesi ve yüksek transferrin

satürasyonu durumunda demir şelasyonu düşünülebilir.

Nakil sonrası (kalıcı engraftman sonrası): Hedeflenen demir düzeyi normal demir düzeyidir. Demir yükü geri döndürülebilir ve organlar normal işlevini geri kazanabilir. Düşük DY olanlarda ağır olan hastalara göre tam demir giderimi kolay ve hızlı bir şekilde sağlanabilir. Nakil öncesinde transfüzyon bağımlı anemi öyküsü olan her hasta nakil-

den 3-6 ay sonra DY açısından T2* MRI veya SİKGC ile değerlendirilmelidir. Ayrıca demirin uzaklaştırılmasına yönelik herhangi bir tedavi başlamadan önce en az bir kez bu testler yapılmış olmalıdır. Anemik olmayan hastalarda standart tedavi olarak kabul edilen flebetomi ve şelasyon tedavisinin her ikisi de etkin tedavi seçenekleridir. Tablo II'de flebotomi ve demir şelasyonunu karşılaştırılmaktadır. Flebetomi protokolü her 2-3 haftada bir 5-7 ml/kg kan alınması ve gerekirse 1:1-2:1 hacimde normal salin replasmanı yapılmasını içerir. Şelasyon tedavisi için genel kabul gören bir konsensus bulunmamaktadır. Farklı ülke ve kliniklerde farklı şelasyon protokolleri uygulanmaktadır. Allojenik nakil hastalarında, çoğunlukla deferasiroks ile güvenliği, tolere edilebilirliği ve etkinliği gösteren demir şelasyonu çalışmaları bulunmaktadır. Deferoksamin, kısa yarı ömrü nedeniyle nakil hastalarında endike değildir. Nakil hastalarında demir şelatörleri için başlangıç dozu genel olarak önerilen dozun %50'si olmalıdır ve ilaç yan

etkileri açısından yakın izlem yapılmalıdır. Şelasyon tedavisine başlamak için optimum zamanı için görüş birliği olmasa da çoğu merkezin nakilden 12 ay sonra tedaviye başladığı bildirilmektedir.

Beklentiler

Bu konuda potansiyel nakil adaylarının eritrosit transfüzyon yükünün azaltılması amacıyla yeni yaklaşımlar ve DY'nün erken tanımlanması ve tedaviye başlanması önem kazanmaktadır. Transfüzyon rehberi önerilerine sıkı uyum ve büyüme faktörleri veya eritroid olgunlaşmasını indükleyen ilaçlar gibi transfüzyon sayısını azaltan tedavilerin kullanılması transfüzyonu gereksinimini azaltma imkanı sunabilir. Demir toksisitesinde başlıca role sahip olan TBOD/LPD'nin kemik iliği aktivitesiyle de yakından ilişkili olduğu yönündeki görüşler hazırlık rejimi sırasında düşük dozda şelasyon tedavisinin uygulanması fikrini ortaya çıkarsa da bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Penack O, Peczynski C, van der Werf S, et al. Association of Serum Ferritin Levels Before Start of Conditioning With Mortality After alloSCT - A Prospective, Non-interventional Study of the EBMT Transplant Complications Working Party. *Front Immunol.* 2020;11:586-594
2. Tenneti P, Chojecki A, Knovich MA. Iron overload in the HCT patient: a review. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:1794-1804.
3. Kontoghiorghe GJ. How to manage iron toxicity in post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation? *Expert Rev Hematol.* 2020;13:299-302.
4. Nava T, Ansari M, Dalle JH, et al. Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: beyond infectious diseases. A report from workshops on supportive care of the Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:1126-1136.
5. Vatsayan A, Pateva I, Cabral L, et al. Post-hematopoietic stem cell transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis or an impostor: Case report and review of literature. *Pediatr Transplant.* 2018;22:e13174.

AML'de Allogeneik PSCT Sonrası İdamenin Yeri

Dr. Cafer ADIGÜZEL

Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul

Akut miyeloid lösemi (AML), Prognoz yaşa, eşlik eden hastalıklara ve sitogenetik ve mutasyon durumuna göre değişir. Tedaviye, tam remisyonu (CR) sağlamak için standart indüksiyon kemoterapisi ile başlanır, ardından sitogenetik ve moleküler mutasyonlara göre hastalık riskine ve tedavi sonrası ölçülebilir rezidüel hastalık (MRD) ile değerlendirilen tedaviye yanıtı, donör mevcudiyetine, eşlik eden hastalıklara, yaşa ve performans durumuna göre ya konsolidasyon kemoterapisi ya da allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HCT) yapılır. AML'li hastaların yaklaşık %20-30 nakil sonrası ilk 1-2 yıl içinde nüks eder. Erken relapslar daha kötü sonuçlanır ve medyan sağ kalım 4-6 ay, 1 yıllık sağ kalım oranı %20'den azdır. Allo-HCT'den sonraki tedavilerde üç genel yaklaşım vardır; bunlar idame, preemptif ve aktif relaps hastalık için tedavilerdir. İdame tedavisinin amacı, MRD belirtileri gelişmeden önce nüksetme riskini azaltabilecek minimal toksik bir tedavidir (1).

HCT Sonrası İdame Tedavisini kimler Almalıdır?

Relaps riski yüksek olan; sitogenetik/moleküler anormalliklere dayalı yüksek riskli hastalığı olanlar, HCT öncesi veya sonrası MRD varlığı, nakil sırasında aktif hastalık olanlar ve azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimleri alanlardır. Hastalardaki nüks ihtimali ile idame tedavinin yaratacağı toksisitelerin dengesini kurmak çok önemlidir. Gecikmiş hematopoietik iyileşme, GVHD, enfeksiyon veya organ fonksiyon bozukluğu gibi devam eden toksisiteler, idame tedavisinin olumsuz etkileri açısından yüksek risk oluşturabilir. Ayrıca verilecek tedavinin toksisite profili de idame tedavi kararını etkiler.

İdame Tedavisi İlaç Yönetimi

İdame tedavisi, MRD gelişmeden veya remisyonu devam ettirmek için, yüksek riskli hastalara tedavi verilmesidir. Kaçınılmaz olarak, idame tedavisi, normalde ek tedaviye ihtiyacı olmayan bir grupta hastaya ilave tedavi verilmesi ile sonuçlanır. Buda hastayı gereksiz toksisite riskine maruz bırakır. Ana hedeflerden biri, bu riski azaltmak için düşük toksisite profiline sahip etkili bir ajanın belirlenmesidir. Nakil sonrası idame tedavisine başlanma zamanı önemli konulardan biridir. Hastalarda kolay takip edilecek moleküler mutasyonların varlığında (FLT3 gibi) takip sonuçlarına göre karar verilebilir. İdame tedavisinin süresi ve potansiyel olarak uzun vadeli bir tedavinin mali yükü açıkça tanımlanmalıdır. Ayrıca, idame tedavisi rejimi ile antifungal azoller, kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri gibi diğer ilaçlar arasında meydana gelebilecek potansiyel ilaç-ilac etkileşimlerini anlamak ve ana hatlarıyla belirtmek, güvenli uygulama için önemlidir. Nakil sonrası immün yetersizlik idame tedavisinin başlatılmasını zorlaştıran aktif fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilir. İdame için kullanılan ajanlar, GVHD riskini ciddi boyutta artırmamalıdır.

Hipometilasyon Ajanları (HMA)

Azasitidin (AZA) ve desitabin (DEC), olumlu toksisite profilleri, potansiyel olarak MRD tedavisinde kullanılmaları, GVHD insidansını azaltma ve T-Reg lenfositlerin etkisini artır-

masıyla greft-versus-lösemi etkisini artırabilecekleri için potansiyel idame tedavilerine adaydır. İlk olarak 32 mg/m² düşük doz AZA idame için AML/MDS'li yüksek riskli hastalarda kullanıldı. 1 yıllık olaysız sağkalım (EFS) %58 ve 1 yıllık genel sağkalımın (OS) %77 idi (2). Nakil sonrası 42 ila 84 gün sonra morfolojik remisyondaki AML/MDS hastalarında CC-486(oral AZA) kullanımı, idamenin genellikle iyi tolere edildiğini, düşük nüks, hastalık ilerlemesi ve GVHD oranları olduğunu gösterdi ve randomize bir faz III çalışması şu anda devam ediyor (3). AML/MDS'li hastalarda faz III randomize kontrollü çalışmada AZA (12 kür boyunca her 4 haftada bir 32 mg/m²) veya plasebo koluyla karşılaştırıldı. Medyan 4 kür idame sonrası, medyan relapsız yaşam (RFS) AZA grubunda 2,07 yıl, kontrol grubunda 1,28 yıldır. Genel sağkalım, akut ve kronik GVHD insidansı iki grup arasında benzerdi (4).

Desitabin (DEC), randomize faz II çalışmada, plaseboya kıyasla, toplam altı kür boyunca her 6 ila 8 haftada bir uygulanan G-CSF ve DEC kombinasyonunun, kronik GVHD riskini artırmadan nüks riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açtığını göstermiştir. Nakil sonrası remisyonda olan AML/MDS hastalarına dört farklı DEC dozu (her 6 haftada bir maksimum sekiz siklus için 5, 7.5, 10 ve 15 mg/m²/gün) araştırıldı; daha düşük dozlar hematolojik toksisite-lerde azlık yanında yüksek nüks görüldü (5). Başka bir çalışmada nakil sonrası idame tedavisi olarak her 3 ayda bir 5 gün boyunca 20 mg/m²/gün DEC kullanımı retrospektif olarak değerlendirildi. Düşük doz DEC'e göre, greft-versus-lösemi etkilerinin arttığı, GVHD'nin azaldığı ve nüksün azaldığı gösterildi (6).

Nakil sonrası idame HMA kullanımlarının değişken sonuçlar vermesi, bu ajanların güvenli uygulanabilme ve etkinlikleri, açık sağkalım yararının olmayışı ve yan etki profili nedeniyle tedaviyi tamamlamanın zorlukları göz önüne alındığında hala araştırılması gereken ilaçlar olarak değerlendirilmektedir. AML hastalarında HCT sonrası sonuçlarda iyileşmeye ilişkin net bir sonuca varmak için farklı HMA dozlarını ve programlarını, oral HMA'ları ve diğer ajanların HMA'larla kombinasyonlarını araştırmak için ek randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür birkaç çalışma devam etmektedir.

Hipometilasyon Ajanları + BCL-2 İnhibitörleri

Yüksek seçiciliğe sahip bir BCL-2 inhibitörü olan Venetoklaks (VEN), bir HMA ile birlikte kullanıldığında, yoğun kemoterapi almaya uygun olmayan hastalarda güvenli ve tolere edilebilirdir (7). VEN'in önemli bir anti-lösemik aktiviteye sahip olduğu, GVHD riskini azalttığı ve AML'ye karşı HMA'larla sinerjik olarak çalıştığı gösterilmiştir (8).

İdame tedavisi için nakil sonrası monoterapi olarak günde 400 mg VEN ile sitopeni ve gastrointestinal toksisite gibi yan etkilerle birlikte 1 yıllık OS'nin %70 ve RFS'nin %67 olduğu görüldü. GVHD riskinde artış gözlenmedi (9). Başka bir çalışmada 3 gün 10 mg/m²'lik düşük doz DEC ve 200 mg Ven idame tedavisi olarak araştırıldı; bu, yüksek riskli miyeloid malignitesi olan 26 hastada 1 yıllık non relaps mortalitenin %11, OS'nin %84 olduğu, yönetilebilir sitopenileri ve GVHD riskinde artış olmadığı gösterildi (10). Nakil sonrası idame olarak 3 gün 15 mg/m² düşük doz DEC ve 1-21. günlerde 2 ayda bir 200 mg VEN'in 10 kür kadar güvenli uygulanabileceğini, en yaygın yan etkilerin geri dönüşümlü hematolojik toksisite, nötro-penik ateş ve yorgunluk olduğu ve GVHD insidansında artışa yol açmadığı saptandı. Bu kombinasyonun 1 yıllık nüks insidansı %15,3, 2 yıllık OS'si %85,2 ve 2 yıllık EFS'si %84,7 idi (11). Garcia ve ark., VenFluBu2 RIC allo-nakil sonrası VEN/AZA idame tedavisinin aşırı GVHD olmadan, düşük enfeksiyon oranı ile güvenli görüldüğünü gösterdiler (12). HMA/VEN kombinasyonu ile optimal idame süresi net değildir, ancak çoğu çalışma her 4 ila 8 haftada bir verilen 8 ila 12 kür uygulamayı hedeflemiştir. İlk veriler umut verici görünse de bu kombinasyonla gözlenen miyelosüpresyonun derecesi, AML tedavisi için kullanıldığında, nakil sonrası erken dönemde hastalar için bir engel olabilir. Son olarak, VIALE-T çalışması, akut miyeloid lösemi hastalarında nakil sonrası VEN/AZA'nın plaseboya kıyasla güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren halen devam eden, randomize, açık etiketli, faz III bir çalışmadır (8). VIALE-T çalışması, 6 siklus 28 günde bir uygulanan VEN/AZA kombinasyonunu ve ardından 24 siklusa kadar VEN monoterapisini araştırıyor.

FLT3 İnhibitörleri

Erişkin AML'lerin %25'inde FLT3-ITD (dahili tandem duplikasyon), %10'nda FLT3-TKD

mutasyonları bulunur (13). Hem sorafenib hem de gilteritinib, nüksün önlenmesi için nakil sonrası idame olarak kullanılmıştır. Midostaurin ve quizartinib ile daha küçük çalışmalar da yürütülmüştür.

Gilteritinib, nüks/dirençli (r/r) FLT3 mutasyonlu AML'nin tedavisinde monoterapi olarak endikedir. Randomize faz III çalışmada nakil sonrası 24 ay boyunca 120 mg dozunda idame verildiğinde, daha iyi bir RFS göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0,05). Alt grup analizinde, nakil öncesi veya sonrası MRD'si olan hastalar (%50,5), gilteritinib'den RFS'de önemli bir fayda elde ederken (p = 0,0065), MRD-negatif olanlarda fayda görülmeydi. Ek olarak, coğrafi farklılıklar da gözlen-di; Kuzey Amerika'daki hastalar idameden fayda görürken, Avrupa ve Asya'dakiler/dünyanın geri kalanındakiler bu stratejinin bir avantajını görmedi. Bu bölgesel farklılıkların olası nedenleri arasında transplantasyona kadar geçen süre, FLT3 inhibitörlerinin kullanımı da dahil olmak üzere transplantasyon öncesi tedavinin tipi ve hazırlık rejiminin tipi olabilir. Gilteritinib ile miyelosüpresyon gözlemlendi ve bu çalışmadan erken çekilmenin ana nedeniydi (14).

Sorafenib, otofosforilasyonu doğrudan bloke ederek FLT3'ü inhibe eder. Transplantasyon sonrası sorafenib, FLT3 mutasyonlu AML'li hastalara idame olarak faz I çalışmada verildi. Maksimum tolere edilen doz (MTD) 400 mg BID olarak belirlendi. 1 yıllık PFS %85 ve OS %95 idi. Başka çalışmada, FLT3 inhibisyonu 200 mg BID'lik dozda etkili bulundu (15). Faz II SORMAIN çalışmasında, FLT3-ITD mutasyonlu AML'li hastalarda daha düşük nüks ve ölüm riski görüldü. Hastaların üçte biri nakil sırasında ilk remis-yondaydı (16).

Faz III çalışmada, nakil sonrası 6 aya kadar sorafenib 400 mg BID idamede, OS, löse-misiz sağkalım daha uzun, relaps daha az ve non relaps mortalitede de artış saptan-madı. İki grup arasında GVHD insidansında fark yoktu ve sorafenib ile ilişkili en yaygın III-IV dereceli yan etkiler enfeksiyon ve hematolojik toksisiteydi. Daha uzun takip-de, sorafenib ile geç yan etkilerde herhangi bir fark görülmeydi (17).

Midostaurinin nakil sonrası idame olarak küçük bir grupta iyi tolere edildi ve GVHD riskinde artış görülmeydi. Yaygın yan etkiler, nakil öncesi kullanımından bildirildiği üzere

gastrointestinal toksisitelerdi. Değerlendirilen tüm etkinlik sonlanım noktaları için midostaurin lehine bir eğilim vardı (18).

Quizartinib yakın zamanda FLT3-ITD mutasyonlu AML tedavisi için onaylandı. Bir çalışmada (QuANTUM-First), hem nakil öncesi hem de nakil sonrası idame tedavisi olarak kullanıldı. Quizartinib, plaseboya kıyasla sağkalım açısından fayda sağladı ve miyelosüpresyon en sık görülen yan etkiydi (19).

Başka bir FLT3i olan Crenolanib de nakil sonrası idame için araştırılmaktadır.

Yayınlanmış verilere dayanarak, nakil sonrası nüks riskini azaltmak için FLT3 inhibitörlerinin kullanılması önerilmektedir. Peritransplant dönemde MRD olan hastalarda en güçlü seçenektir. MRD negatif hastalığı olan hastalar için, idameye devam etme kararı, FLT3 inhibitörlerine nakil öncesi maruziyet, ilave mutasyonlar ve hazırlık rejimlerinin yoğunluğu gibi diğer değişkenleri de içermektedir. FLT3 mutasyonlu AML'de birlikte NPM1 ve DNMT3A'nın varlığı, nakil sonrası sorafenib idamesinin kullanımıyla hayatta kalma avantajı sağlar (20). Gilteritinib ile elde edilen sonuçlar, relapsda üçlü mutasyona uğramış AML için de faydalıydı (21). Tersine, TP53'ün varlığı ve birlikte ortaya çıkan CEBPA mutasyonları, nakil sonrası ortamda sorafenib eklenmesinden çok fazla fayda göstermedi (20). FLT3i idame süresi standart değildir ve çalışmalarda en çok 24 ay kullanılmıştır.

IDH İnhibitörleri

İzositrat dehidrojenaz 1 (IDH1) ve IDH2, Krebs döngüsünde izositratın α -ketoglutarata (a-KG) dekarboksilasyonunu katalize eden iki önemli enzimdir. IDH1 mutasyonu AML'li hastaların yaklaşık %5 ila %10'unda tespit edilirken, IDH2 mutasyonu hastaların %8 ila %15'inde tespit edilir. İvosidenib IDH1'i inhibe ederken, ensidenib IDH2'yi hedefler.

İvosidenib, 500 mg'lık standart bir dozda ve tolere edilemediği durumlarda 250 mg'lık ikinci bir dozda çalışıldı. 500 mg'lık doz, önerilen faz II dozu (RP2D) olarak belirlendi. Bu stratejiyle GVHD riski artmadı ve gII-IV aGVHD'nin 6 aylık insidansı %6,3 ve tüm cGVHD vakalarının 2 yıllık insidansı %63 idi. 2 yıllık non relaps mortalite %0 ve nüks %19 saptandı. 29 aylık medyan takip ile 2 yıllık PFS %81 ve OS %88 idi (22).

Benzer şekilde, enasidenib, IDH2 mutasyonlu AML/MDS'li hastalarda nakil sonrası idame olarak 100 mg'lık doz etkili olarak belirlendi. III-IV. derece toksisiteler çoğunlukla hematolojiktir. Bu stratejiyle GVHD riski artmadı, gIII-IV aGVHD vakası yoktu ve 12 aylık orta/şiddetli cGVHD insidansı %42 idi. Kümülatif nüks %16 idi. 2 yıllık PFS ve OS sırasıyla %69 ve %74 idi (23). Bu iki çalışmada da AML tedavi ilaçlarının nakil sonrası idamede uygulanabilirliğini vurgulamaktadır. Küçük bir örneklem büyüklüğünün sınırlamaları dahilinde, strateji iyi tolere edilmiş ve hatta belki de bir nebze etkili görünmektedir. Bu sonuçlar, bu ajanların hem monoterapiler hem de kombinasyon tedavileri olarak daha geniş çalışmalarda araştırılması gerekir.

Olası Kombinasyon Terapileri

Epigenetik inhibitörler, AML hücrelerinin immün sistemden kaçışını engelleyen çeşitli immünomodülatör özellikler yoluyla potansiyel olarak nakil sonrası relapsı önleyebilir. Enasidenib + venetoklak (24), İvosidenib + venetoklak + azasitidin (25), Gilteritinib + venetoklak nakil öncesi etkinlikleri gösterilmiş olup, nakil sonrası idame olarak ileri çalışmalar devam etmektedir (26).

Glasdegib

Hedgehog (Hh) sinyal yolu hem MDS hem de AML'nin idamesi, büyümesi ve ilaç direnç mekanizmalarında yer alır (27). Hh yol sinyalini hedef alan tedavi, lösemik kök hücre popülasyonlarını ortadan kaldırabilir ve hastalık direncinin tedavisinde önemli bir rol oynayabilir. Glasdegib ve düşük doz sitarabin (LDAC), yoğun tedaviyi tolere edemeyen spesifik popülasyonlarda AML'nin tedavisi için onaylanmıştır (28). Glasdegib 100 mg monoterapisi, AML ve MDS hastalarında nakil sonrası idame tedavisi olarak 1 yıla kadar uygulandı. Glasdegib, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiledi ve 1 yıllık nüks insidansı %55 olduğundan etkisiz bulundu (29).

Histone Deasetilaz İnhibitörleri

Histon deasetilaz inhibitörleri (HDACi) epigenetik düzenleyicilerdir ve miyeloid hücrelerin farklılaşmasında ve apoptozunda önemli etkiler göstermiştir. Transplantasyon sonrası panobinostat idamesi faz I/

II çalışmada, tahmini 2 yıllık OS ve RFS sırasıyla %81 ve %75 olmuştur. Derece III-IV toksisiteler arasında miyelosüpresyon, gastrointestinal semptomlar, nörolojik semptomlar ve konstitüsyonel semptomlar görüldü, tamamı ilacın kesilmesiyle düzeldi. Panobinostat akut ve kronik GVHD riskini artırmadı (30). Vorinostat şu anda düşük doz azasitidin ile kombinasyon halinde bir faz I çalışmada denenmektedir.

Eprenetapopt (APR246)

TP53 mutasyonlu AML ve MDS'de, nakil sonrası bile sonuçları kötüdür (31). Eprenetapopt TP53 mutant kanser hücrelerinin apoptozunu seçici olarak indükler. Bir faz II çalışmada, eprenetapopt ve AZA kombinasyonu, 28 günde bir, maksimum 12 siklus, TP53 mutasyonlu AML veya MDS'li hastalarda nakil sonrası idame olarak 14,5 aylık medyan takip ile tahmini 1 yıllık RFS %59,9 ve 17 aylık medyan takip ile tahmini 1 yıllık OS %78,8 idi. Kombinasyon GVHD riskinde artışa neden olmadı. En sık görülen yan etkiler hematolojik toksisiteler ve hipertansiyondur (32). Ne yazık ki, yüksek riskli MDS'de büyük bir faz III çalışmasının negatif sonuçları göz önüne alındığında eprenetapopt'un geleceği belirsizdir.

İdamede Hücrel tedaviler

Donör Lenfosit İnfüzyonu (DLI)

DLI kullanımı relaps tedavisinde sınırlı bir kullanıma sahiptir ve daha yaygın olarak MRD'de veya kimerizmin kaybında önleyici bir strateji olarak kullanılır. Etki mekanizması, GVHD'ye yol açmak pahasına da olsa, non toleran T hücrelerinin graft-versus-lösemi etkisini artırmasına dayanmaktadır. Eşleştirilmiş çift analizi kullanan bir kayıt çalışmasında, profilaktik DLI akut lösemi hastalarında sonuçları iyileştirmede. Ancak, bir alt küme analizi yüksek riskli AML'li hastalar için bir sağkalım avantajı gösterdi. Hasta sayısının azlığının yanı sıra, nakil ile DLI arasındaki uzun süre göz önüne alındığında seçim yanlılığı olasılığı göz önüne alındığında, yazarlar DLI'nin nüksü önlemedeki etkinliğinin en iyi ihtimalle orta düzeyde olduğu sonucuna varmışlardır (33). Retrospektif bir çalışmada nakilden 120 gün sonra başlayarak artan dozlarda DLI alan AML/MDS hastalarında 7 yıllık OS'nin %67, kontrol grubunda %31 olduğu gösterildi. Çalışmanın retrospektif doğa-

sının yanı sıra, diğer önemli sınırlamalar arasında DLI uygulamasından önce GVHD öyküsü olan hastaların hariç tutulması ve kontrol kolundaki heterojenite yer alıyordu (34). Faz II bir çalışmada, yüksek riskli AML ve MDS için profilaksi olarak düşük doz AZA ve DLI kombinasyonu, GVHD riskinde artış olmaksızın %65,5'lik 2 yıllık OS ile sonuçlandı. Rejim iyi tolere edildi ancak daha geniş çalışmalarda doğrulanması gerekiyor (35). Profilaktik DLI'nin monoterapi olarak ve kemoterapiyle kombine kullanılması, ileriye dönük çalışmaların aktif bir alanıdır.

Doğal Öldürücü Hücreler (NK)

Nakil sonrası nüksü önlemek için NK hücrelerinden yararlanmak aktif bir ilgi alanıdır. Sağlam NK hücreli donör kimerizmi ve KIR genlerinin spesifik haplotiplerine (Bhaplotip) sahip olanlar, nakil sonrası nüks riskinin azalmasıyla ilişkili olabilir. Bir faz I denemesinde, hematolojik maligniteleri olan 16 hastada, kardeş naklinden sonra profilaktik donör kaynaklı ex vivo IL-2 aktive edilmiş NK hücrelerinin kullanımı, doz sınırlayıcı toksisiteler olmadan iyi tolere edildi. İki hastada orta şiddette ve bir hastada kortikosteroidlere yanıt veren şiddetli cGVHD gelişti. Dört hastada nüks oldu ve son takip sırasında on bir hasta hayattaydı, remisyondaydı ve GVHD yoktu (36). Miyeloid maligniteleri olan 25 hasta, haploidentik nakilden sonra, nüksü önlemek için yüksek dozda mb-IL21 ex vivo genişletilmiş donör kaynaklı NK hücreleri aldı. Vaka eşleştirilmiş bir kohortla karşılaştırıldığında, NK tedavisi alanlarda nüks riski daha düşüktü (%4'e karşı %38, p = 0,014). Bir hastada evre III aGVHD oldu ve hiçbir hastada cGVHD gelişmedi. Genel olarak, tedavi iyi tolere edildi (37). Bu çalışmalar umut verici ancak değerlendirme için henüz erkendir ve devam eden çalışmalar bu platformun etkinliği hakkında daha fazla bilgi sağlayacaktır.

Tasarlanmış T Hücreleri

Ha-1 ve HA-2'ye karşı donör kaynaklı T hücreleri reseptörü tasarlanmış T hücreleri (HLA-A*02:01'de sunulmuştur) nakilden sonra nüksü önleme potansiyeline sahiptir. Azaltılmış yoğunluklu haplo-nakil alıcılarında HA-1/2'yi hedef alan TSC-100 ve TSC-101'in (tasarlanmış T hücreleri) verilmesi sonrası, doz sınırlayıcı toksisite gözlemlenmemiştir. GVHD riski artmamıştır ve son güncellemede, 162 günlük medyan takipten sonra

hiçbir nüks veya ölüm olmamıştır (38). Bu strateji çekici görünmektedir ve daha fazla çalışma planlanmaktadır.

Bağışıklık Kontrol Noktası İnhibitörleri (CPI'ler)

CPI'lerin miyeloid maligniteli hastalarda idame kullanımında çalışmaların çoğu transplantasyona uygun olmayanlarda yürütülmüştür (39). CPI'ler greft-versus-lösemi etkisini artırabilirken, esas olarak GVHD olmak üzere immun aracılı yan etki riskini de artırabileceği endişesi vardır. İpilimumab, nakil sonrası nüks hematolojik maligniteli 28 hastada, 5'inde tam yanıt ve 2'sinde kısmi yanıt verdi. Ancak, altı hastada biri ölümlü olmak üzere bağışıklık ile ilgili toksisiteler ve dört hastada GVHD vardı (40). Benzer şekilde, transplantasyon sonrası tekrarlayan lenfoid maligniteli hastalarda CPI'lerle tedavi, hızlı ve şiddetli GVHD'de artış gözlemlendi (41). Daha yakın zamanda, TIM-3'ü hedef alan yeni bir immünoterapi olan sabatolimab kullanımının AML MRD+ hastalığı olan hastalarda nakil sonrası tedavi olarak iyi tolere edildiğini gösterdi. 21 hastada derece I-II miyelosüpresyon gözlemlendi ve GVHD veya bağışıklıkla ilişkili toksisite vakası görülmeydi. Sabatolimab'ın hem etkinliğini hem de güvenliğini belirlemek için daha uzun takip gereklidir (42).

AML hastalarında, nakil sonrası önemli bir nüks riski hala mevcuttur. Bu riski azaltmak için, nakil sonrası idame tedavisi hep gündemde kalmıştır. Şu anda veriler, sorafenib ve gilteritinib gibi FLT3 inhibitörlerinin kullanımını, esas olarak riske uyarlanabilir bir yaklaşımla destekliyor. BCL-2 ve IDH inhibitörleri dahil olmak üzere diğer bazı hedefe yönelik ajanlar ve tasarlanmış T hücreleri ve NK hücre bazlı idame gibi immünomodulator/hücre tedavileri, erken çalışmalarda umut verici görünmektedir ancak iyi düşünülmüş çalışmalarda test edilmeleri gerekmektedir. Negatif randomize çalışmalardan alınan dersler arasında, hastaları gereksiz toksisiteye maruz bırakmaktan kaçınmak için MRD bazlı idame kullanımı yer alıyor. AZA/VEN'in yanı sıra oral AZA için de büyük, randomize çalışmalar neredeyse tamamlanmıştır ve AML'de idame tedavisinin rolünü anlamamızı kolaylaştıracak ve başarı için gelecekteki çalışmaları tasarlamaya yardımcı olacak veriler beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Al-Shaibani, E.; et al. Post-transplant maintenance therapy in AML after allogeneic HSCT harmonizing multiple therapeutic modalities including targeted therapy, immunotherapy and cellular therapy. *Int. J. Hematol.* 2023, 118, 1–17.
2. de Lima, M.; et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic HSCT for recurrent AML or MDS: A dose and schedule finding study. *Cancer* 2010, 116, 5420–31.
3. de Lima, M.; et al. CC-486 Maintenance after SCT in Patients with AML or MDS. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 2018, 24, 2017–2024.
4. Oran, B.; et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs. observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv.* 2020, 4, 5580–88.
5. Pusic, I.; et al. Maintenance Therapy with Decitabine after Allogeneic SCT for AML and MDS. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 2015, 21, 1761–1769.
6. Ma, Y.; et al. Maintenance therapy with decitabine after allogeneic HSCT to prevent relapse of high-risk AML. *Bone Marrow Transpl.* 2020, 55, 1206–1208.
7. DiNardo, C.D.; et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated AML. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 617–629.
8. Craddock, C et al. P561: VIALE-T: A randomized, open-label, phase 3 study of venetoclax in combination with azacitidine after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *HemaSphere* 2022, 6, 460–461.
9. Kent, A.; et al. Venetoclax is safe and tolerable as post-transplant maintenance therapy for AML patients at high risk for relapse. *Bone Marrow Transpl.* 2023, 58, 849–854.
10. Parks, K.; et al. Low-dose decitabine plus venetoclax as post-transplant maintenance for high-risk myeloid malignancies. *Blood* 2023, 142, 7052.
11. Wei, Y.; et al. Low-dose decitabine plus venetoclax is safe and effective as post-transplant maintenance therapy for high-risk AML and MDS. *Cancer Sci.* 2021, 112, 3636–
12. Garcia, J.S.; et al. Maintenance Therapy with Venetoclax/Azacitidine Can be Safely Given after Venetoclax/FluBu2 RIC Allogeneic Transplantation for the Treatment of High Risk MDS/AML: Results of a Phase 1 Study. *Blood* 2022, 140, 917–919.
13. Zhao, J.C.; et al. A review of FLT3 inhibitors in AML. *Blood Rev.* 2022, 52,
14. Levis, M.J.; et al. Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for AML with ITD Mutation of FLT3. *J. Clin. Oncol.* 2024, 42, 1766–1775.
15. Chen, Y.B.; et al. Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic HSCT for fms-like tyrosine kinase 3 ITD AML. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 2014, 20, 2042–2048.

16. Burchert, A. et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic HSCT for AML With FLT3-ITD Mutation (SORMAIN). *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 2993–3002.
17. Xuan, L.; et al. Sorafenib maintenance after allogeneic HSCT in patients with FLT3-ITD AML: multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2023, 10, e600–e611.
18. Maziarz, R.T.; et al. Midostaurin after allogeneic SCT in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive AML. *Bone Marrow Transplant.* 2021, 56, 1180–1189.
19. Erba, H.P.; et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive AML (QuANTUM-First). *Lancet* 2023, 401, 1571–1583.
20. Shao, R.; et al. Impact of genetic patterns on sorafenib efficacy in patients with FLT3-ITD AML undergoing allogeneic HSCT. *Signal Transduct. Target Ther.* 2023, 8, 348.
21. Smith, C.C.; et al. Molecular profile of FLT3-mutated relapsed/refractory patients with AML in the phase 3 ADMIRAL study of gilteritinib. *Blood Adv.* 2022, 6, 2144–2155.
22. Fathi, A.T.; et al. Multicenter Phase I Trial of Ivosidenib as Maintenance Treatment Following Allogeneic HCT for IDH1-Mutated AML. *Clin. Cancer Res.* 2023, 29, 2034–2042.
23. Fathi, A.T.; et al. Enasidenib as maintenance following allogeneic hematopoietic cell transplantation for IDH2-mutated AML. *Blood Adv.* 2022, 6, 5857–5865.
24. Richard-Carpentier, G.; et al. Final Results of the Phase Ib/II Study Evaluating Enasidenib in Combination with VEN in Patients with IDH2-Mut R/R Malignancies. *Blood* 2023, 142–59.
25. Lachowicz, C.A.; et al. A Phase Ib/II Study of Ivosidenib with Venetoclax, Azacitidine in IDH1-Mutated Myeloid Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 2023, 4, 276–293.
26. Dayer, N.; et al. Venetoclax Plus Gilteritinib for FLT3-Mutated Relapsed/Refractory AML. *J. Clin. Oncol.* 2022, 40, 4048–4059.
27. Cortes, J.E.; Gutzmer, R.; Kieran, M.W.; Solomon, J.A. Hedgehog signaling inhibitors in solid and hematological cancers. *Cancer Treat Rev.* 2019, 76, 41–50.
28. Cortes, J.E.; et al. Glasdegib in combination with cytarabine and daunorubicin in patients with AML or high-risk MDS: Phase 2 study results. *Am. J. Hematol.* 2018, 93, 1301.
29. Kent, A.; et al. Glasdegib as maintenance therapy for patients with AML and MDS patients at high risk for post-allogeneic SCT relapse. *Blood Adv.* 2020, 4, 3102–3108.
30. Bug, G.; et al. Phase I/II study of the deacetylase inhibitor panobinostat after ASCT in patients with high-risk MDS or AML (PANOBEST trial). *Leukemia* 2017, 31, 2523–2525.
31. Jamy, O.; et al. Impact of induction intensity and transplantation on outcomes of patients with complex karyotype and TP53-mutated AML. *Bone Marrow Transpl.* 2023, 58,
32. Mishra, A.; et al. Eprexapopt Plus Azacitidine After Allogeneic HSCT for TP53-Mutant AML and MDS. *J. Clin. Oncol.* 2022, 40, 3985–3993.
33. Schmid, C.; et al. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia—a matched pair analysis by the ALWP of EBMT. *Br. J. Haematol.* 2019, 184, 782–787.
34. Jedlickova, Z.; Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2016, 51, 663–667.
35. Guillaume, T.; et al. Prospective phase II study of prophylactic low-dose azacitidine and DLI following AHCT for high-risk AML and MDS. *Bone Marrow T.* 2019, 54, 1815–1826.
36. Devillier, R.; et al. Phase I Trial of Prophylactic Donor-Derived IL-2-Activated NK Cell Infusion after Allogeneic HSCT from a Matched Sibling Donor. *Cancers* 2021, 13, 2673.
37. Ciurea, S.O.; et al. Decrease post-transplant relapse using donor-derived expanded NK-cells. *Leukemia* 2022, 36, 155–164.
38. Al Malki, M.M.; et al. TSC-100 and TSC-101, TCR-T Cell Therapies That Target Residual Recipient Cells after RIC Transplantation, Induce Complete Donor Chimerism with Favorable Prognosis: Early Results of a Phase 1 Trial. *ASTC.Ther.* 2024, 30, S1–S2.
39. Reville, P.K.; et al. Nivolumab maintenance in high-risk AML patients: A single-arm, open-label, phase II study. *Blood Cancer J.* 2021, 11, 60.
40. Davids, M.S.; et al. Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 143–153.
41. Haverkos, B.M.; et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic HCT: High response rate but frequent GVHD. *Blood* 2017, 130, 221–228.
42. Zeiser, R.; et al. TIM-3 Inhibitor Sabatolimab for Patients with AML with MRD Detected after AlloSCT: Preliminary Phase Ib/II Stimulus-AML2 Study. *Blood* 2023, 142, 59.

TÜMÖR İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLER

Dr. Cansu HEMŞİNLİOĞLU

Acibadem Labcell Hücre Tedavi Merkezi, İstanbul

İtihadplanma ile kanser arasındaki ilişki ilk kez 1863 yılında Rudolf Virchow tarafından ortaya atılmıştır. Virchow, neoplastik dokularda lökosit infiltrasyonunu — “lenforetiküler infiltrat” olarak tanımladığı — gözlemlemiş ve kanserin kökeninin kronik inflamasyonun bulunduğu bölgelerle ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür. Son yıllarda, tümör mikroçevresinin inflamatuvar yapısına dair bilgi birikiminin artmasıyla birlikte, Virchow’un bu erken gözlemlerinin bilimsel temellere dayandığı ve inflamasyonun hem kanser gelişiminde hem de tedavisinde önemli bir rolü olduğu anlaşılmıştır.

TIL kavramının kökeni, Virchow’un tümör dokusunda lökosit gözlemlerine kadar uzansa da, modern anlamdaki ilk uygulama 1986 yılında Steven Rosenberg tarafından gerçekleştirilmiştir. Adoptif hücre tedavisinin öncüsü olarak kabul edilen Rosenberg, tümörlü fare modellerinden TIL izole etmiş ve siklofosamid, TIL ve interlekin-2 (IL-2) kombinasyonunun, hepatik ya da pulmoner metastazı bulunan kolon adenokarsinomlu farelerin %50–100’ünde tümör gerilemesine sağladığı gösterilmiştir.

Bu preklinik gözlemleri takiben, Rosenberg ve çalışma arkadaşları tarafından yürütülen ilk klinik çalışma, otolog TIL’lerin insan tümörlerinde klinik etkinlik gösterebildiğine dair ilk doğrudan kanıtı sunmuştur. Metastatik melanom tanılı 20 hasta, intravenöz siklofosamid uygulamasını takiben IL-2 ve TIL kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Daha önce IL-2 tedavisi almamış 15 hastanın 9’unda (%60) ve IL-2’ye dirençli 5 hastanın 2’sinde (%40) tümör gerilemesi gözlemlenmiştir.

Rosenberg’in öncülüğünü yaptığı adoptif TIL tedavisi, metastatik malignitelerde bildirilem erken dönem yanıtlarla dikkat çekmiş olsa da, günümüzde TIL’lerin hücresel tanımına ilişkin açık ve evrensel bir çerçeve henüz oluşturulamamıştır. TIL popülasyonları; yalnızca miktar açısından değil, aynı zamanda fonksiyonel durumları, tümör antijenlerine özgüllükleri, klonal yapıları ve tümör mikroçevresindeki (TME) lokalizasyonları bakımından yüksek düzeyde biyolojik çeşitlilik göstermektedir. Bu çeşitlilik, özellikle stromal veya intratümöral yerleşim, periferik ya da merkezi dağılım ve kümelenme desenleri gibi mekânsal parametrelerde belirginleşmektedir. Karakterizasyon eksiklikleri ve bu yapısal-fonksiyonel heterojenite, yalnızca TIL’lerin tanısal veya prognostik biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değil, aynı zamanda tedavi amacıyla izole edilip üretime alınan TIL’lerin klinik etkinliğini ve immün kontrol noktası inhibitörlerine (ICI) verilen yanıtların süresi ile derinliğini de doğrudan etkilemektedir. Nitekim günümüzde “TIL” kavramı çoğunlukla CD3⁺ T hücrelerini ifade edecek şekilde kullanılmakta; buna ek olarak düşük oranlarda doğal öldürücü (NK) hücreleri ve B hücreleri de bu hücre grubunun içinde yer almaktadır. Ancak bu hücrelerin tümöre özgül ilişkisi, fonksiyonel durumları ve klinik katkıları halen yeterince açıklığa kavuşmamıştır.

Bu biyolojik ve teknik belirsizliklere rağmen, klinik uygulamalarda kullanılan TIL ürünlerinin üretim süreci oldukça standartlaşmış bir dizi adımdan oluşmaktadır. Tedavi protokolünün temeli, tümör dokusundan elde edilen T hücrelerinin laboratuvar ortamında çoğaltılması ve yeniden hastaya uygulanmasından oluşmaktadır.

TIL üretimi, hastadan cerrahi olarak çıkarılan tümör dokusunun önce mekanik parçalama ve ardından enzimatik sindirim uygulanarak in vitro kültüre alınmasıyla başlanmaktadır. Bu aşamada IL-2 içeren ortamda yapılan ilk kültür (initial outgrowth phase), tümör dokusunda doğal olarak bulunan T hücrelerinin çoğalmasını hedeflemektedir. Bu proliferasyon fazının ardından, TIL'ler anti-CD3/CD28 antikoları, ışınlanmış periferik kan mononükleer hücreleri (PBMK) ile IL-2, IL-7 ve IL-15 içeren bir stimülasyon ortamına aktarılmakta ve rapid expansion protocol (REP) olarak bilinen çoğaltma fazına geçilmektedir. Bu ortam, hedef T hücre popülasyonunun binlerce kat çoğaltılmasını sağlayarak tedaviye uygun hücre sayısına ulaşılmasını mümkün kılmaktadır. Bu aşamanın sonunda çoğalan TIL'ler, gerekli kalite kontrol testlerinden geçtikten sonra infüzyon torbalarına alınarak klinik uygulama zamanına kadar dondurularak saklanmaktadır.

Ancak üretim süreci sonunda elde edilen T hücrelerinin tamamı tümöre özgü yanıt kapasitesine sahip değildir; bu durum, tedavi etkinliğini doğrudan sınırlayan bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, tümöre özgü klonların seçilerek zenginleştirilmesi amacıyla çeşitli üretim teknolojileri geliştirilmektedir. Bu yaklaşımlardan biri, hedef T hücrelerinin tümöre özgü yüzey belirteçlerine karşı manyetik boncuklarla işaretlenmesi ve ardından kolonlar aracılığıyla bu hücrelerin diğer T hücre alt popülasyonlarından ayrıştırılmasıdır. Bu işlem yalnızca infüze edilecek hücre ürününün tümör spesifikliğini artırmakla kalmaz; aynı zamanda fonksiyonel kapasitesi yüksek, sitotoksik potansiyeli korunmuş bir T hücre kompozisyonu elde edilmesini de sağlamış olur. Bunun yanında, genetik mühendislik tekniklerinin klasik TIL üretim protokollerine entegre edilmesiyle geliştirilen CAR-TIL yaklaşımları da gelecekteki potansiyel stratejiler arasında yer almaktadır.

Uzun süredir deneysel ve klinik düzeyde araştırılan klasik TIL tedavisi, 16 Şubat 2024'te ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ilk kez onaylanarak, hücre temelli immünoterapilerin klinik kullanımı açısından somut bir gelişim göstermiştir. Bu onay, daha önce PD-1 inhibitörleri ve — eğer BRAF V600 mutasyonu mevcutsa — BRAF inhibitörleri (MEK inhibitörü ile birlikte veya olmadan) ile tedavi edilen,

cerrahi olarak çıkarılamayan ya da metastatik melanom tanılı yetişkin hastalar için geçerlidir.

FDA onayı, Amtagvi™ (lifileucel) adlı otolog TIL ürününün etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren iki klinik çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. İlk çalışmada, daha önce ortalama üçten fazla sistemik tedavi almış, 66 malign melanom hastası değerlendirilmiştir. Bu kohortta, lifileucel tedavisi ile elde edilen toplam yanıt oranı (ORR) %36, hastalık kontrol oranı (DCR) %80 olarak bildirilmiştir. Özellikle PD-1 veya PD-L1 tedavisine primer refrakter hastalarda ORR %41'e kadar yükselmiştir. İkinci veri seti ise, aynı çalışmanın ardışık kohortlarının birleştirilmiş analizini içermektedir. Bu analize dahil edilen 153 ileri evre melanom hastasında, ORR %31.4 olarak raporlanmış; bu oran 8 tam yanıt (CR) ve 40 parsiyel yanıt (PR) içermektedir. Ayrıca, medyan genel sağkalım (OS) 13.9 ay, medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) ise 4.1 ay olarak bildirilmiştir.

İleri evre malign melanom hastalığında TIL tedavisiyle elde edilen etkileyici klinik yanıtlar, bu yaklaşımın diğer solid tümörlerde de araştırılmasına yönelik çalışmalara ivme kazandırmıştır. Her ne kadar melanom dışındaki solid tümörlerde benzer düzeyde tatmin edici sonuçlar henüz elde edilememiş olsa da, Faz I/II düzeyindeki bazı erken dönem çalışmalar, küçük hücre dışı akciğer kanseri (NSCLC), serviks kanseri ve baş-boyun yassı hücreli karsinom (HNSCC) gibi tümörlerde umut verici bulgular ortaya koymuştur.

Bu bağlamda, Creelan ve ark. tarafından yürütülen bir Faz I/II çalışmada, nivolumab monoterapisine progresyon göstermiş ileri evre NSCLC hastalarında, anti-PD-1 tedavisiyle otolog TIL kombinasyonunun etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 20 hastanın 13'ü değerlendirmeye uygun bulunmuş, bu hastalardan 3'ünde yanıt saptanmıştır (2 tam yanıt ve 1 parsiyel yanıt). Ek olarak, ORR %23 olarak raporlanmıştır.

Bir diğer Faz II çalışmada, önceden tedavi almış ileri evre NSCLC hastalarında TIL monoterapisi (LN-145) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, 28 hastanın 24'ü değerlendirilmiş olup; bunlardan 1'inde >21 ay süren tam yanıt ve 5'inde parsiyel yanıt (4'ü >8 ay) gözlenmiş, ORR %25 olarak raporlanmıştır.

İleri evre serviks kanseri hastalarında yürütülen Faz II düzeyindeki bir başka çalışmada ise TIL tedavisine yanıt oldukça dikkat çekicidir. 27 kişinin değerlendirildiği bu çalışmada, 1 tam yanıt ve 11 parsiyel yanıt elde edilmiş, ORR %44 olarak bildirilmiştir.

HPV ile ilişkili epitelial tümörlere (HNSCC, serviks ve anal kanser) sahip 29 hastada yürütülen ayrı bir çalışmada ise TIL tedavisiyle %24 oranında ORR elde edilmiştir. Bu yanıtlar arasında yer alan iki tam yanıt, tedaviden sırasıyla 53 ve 67 ay sonra da devam etmektedir.

O'Malley ve ark., TIL tedavisi ile pembrolizumab kombinasyonunu değerlendirdiği bir klinik çalışmada (n=32) yine olumlu sonuçlar bildirmiştir. Bu çalışmada yer alan HNSCC, serviks kanseri ve melanom hastasında sırasıyla %42.9, %50 ve %87.5 oranlarında ORR elde edilmiştir. Benzer şekilde, TIL ve immün kontrol noktası inhibitörü (ICI) kombinasyonu, ileri evre HNSCC ve metastatik meme kanseri hastalarında yürütülen küçük ölçekli Faz II çalışmalarda da değerlendirilmiş ve sırasıyla %44 ve %50 düzeyinde ORR raporlanmıştır.

Tümör infiltran lenfosit (TIL) tedavisi, elde edilen klinik sonuçlar doğrultusunda önemli bir terapötik potansiyel sergilemekle birlikte, adoptif hücre tedavileri alanında geliştirilen farklı stratejilerden yalnızca birini temsil etmektedir. TIL tedavileri ile kimerik antijen reseptörlü T hücre (CAR-T) tedavileri; hücresel kaynak, mühendislik yaklaşımları ve hedefleme mekanizmaları açısından immünoterapötik alanda ayrı tedavi stratejiler olarak konumlanmaktadır. İlk nesil TIL ürünleri doğrudan tümör dokusundan türetilirken, CAR-T hücreler periferik kandan elde edilen T hücrelerinin genetik olarak kanserle ilişkili bir antijeni tanıyacak şekilde modifiye edilmesiyle hazırlanmaktadır. TIL'ler, özgül olarak tanımlanamayan ancak tümöre özgü neoantijenleri tanıyan TCR'lar aracılığıyla etki gösterirken, CAR-T hücreler önceden tanımlı yüzey antijenlerine karşı dizayn edilmiş sentetik reseptörler üzerinden etki göstermektedir.

Bu iki yaklaşım arasında damar-dan-damar süre (vein-to-vein time) açısından belirgin bir fark olmamakla birlikte (~33 gün TIL, ~21-35 gün CAR-T), mühendislik gereksinimi yalnızca CAR-T hücre tedavisine özgüdür. TIL tedavisinde milyarlarca hücre infüze edilirken, CAR-T ürünlerinde bu sayı

genellikle milyonlarla sınırlıdır. Her iki tedavide de lenfodeplezyon protokolü uygulanırken, TIL tedavilerinde ayrıca sistemik IL-2 desteği gerekli olup, buna bağlı toksisiteler yaygın olarak görülmektedir. Buna karşın, CAR-T hücre tedavilerinde ise sitokin salım sendromu (CRS), nörotoksisite ve hedef dışı hücre öldürme gibi ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Klinik kullanım açısından ilk nesil TIL ürünleri daha çok melanom gibi solid tümörlerde değerlendirilirken, CAR-T tedavileri başta B hücreli hematolojik maligniteler olmak üzere hematolojik kanserlerde öne çıkmaktadır. Maliyet karşılaştırmasında ise, CAR-T hücre tedavilerinin ortalama 350.000–500.000 ABD doları arasında olduğu bildirilmektedir; benzer şekilde, ilk nesil TIL tedavileri için belirlenen güncel maliyetin de yaklaşık 515.000 ABD doları civarında olduğu ifade edilmektedir.

Bu doğrultuda, her iki yaklaşım da farklı tümör tiplerinde özgün avantaj ve sınırlılıklara sahip olup, klinik uygulamalarda tamamlayıcı roller üstlenebilecek potansiyele sahiptir. Özellikle TIL tedavisi, doğrudan tümör dokusundan üretilmiş ve endojen tümör antijenlerine karşı seçilmiş T hücrelerini içermesi nedeniyle, malign melanom başta olmak üzere solid tümörlerde kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri açısından önemli bir alternatif olarak öne çıkmaktadır.

Sitokinle Uyarılmış Öldürücü Hücreler (CIK)

Dr. Cem TURAM

Acıbadem Labcell Hücre Tedavi Merkezi, İstanbul

1980'lerde Rosenberg grubu lenfositleri IL-2 ile inkübe etti ve bu lenfositler inkübasyondan sonra kanser hücrelerini yok etmeyi başardı. Ex vivo çoğaltmadığı bu hücrelere lenfokinle aktive edilmiş hücreler adını verdi. 1991-1999 arasında Schmidt-Wolf, periferik kandaki mononükleer hücreleri aldı, IFN-gamma ile monositleri aktive ederek düşük doz anti-CD3 antikor ve IL-2 ile inkübe etti. Sonunda elinde kalan T hücreleri, NK hücreleri ve NK-T hücrelerinden oluşan hücre popülasyonuna Sitokinle Uyarılmış Öldürücü Hücreler (CIK) adını verdi. Bu hücrelerin MHC sınırlaması olmaksızın birçok kanser hücrelerini öldürebildiğini gördü. Çiftli T-hücre-NK-hücre fonksiyonu olan bu popülasyon, majör olarak iki şekilde etki gösterebilmekte: 1) T hücre spesifik etki (örneğin anti-CMV CIK hücreleri) ve 2) nonspesifik antitümöral NK-hücre tipi sitotoksitesite. Çok sayıda in vitro çalışmada CIK hücrelerinin antitümöral etkisi gösterildi. Hem solid tümörlere, hem de hematolojik malinitelere karşı etkili olduğu bildirildi. Mononükleer hücreler periferik kandan izole edilir ve IL-2 en önemlisi olmak üzere pek çok farklı sitokin tarafından indüklenen ve anti-CD3 antikor verilecek bu hücreler, çoğaltıldıktan sonra yıkanır ve hastaya transfüze edilir. Üretim şekli açısından pek çok farklı protokoller mevcuttur, ancak bütün bu üretilen hücreler hem T hem de NK hücre sitotoksitesitesi yaratabilir. Bu sitotoksitesiteyi granül eksositozu oluşturarak, sitokin salınımı yaparak ve apoptoz indükleyerek gerçekleştirirler. En büyük avantajlarından biri; yan etki profilinin çok iyi olmasıdır. İnfüzyon reaksiyonu, sitokin salınım sendromu (CRS) veya immun efektör hücre ilişkili nörotoksitesite sendromu (ICANS) yaratmamaktadır. Son 30 senede 30'dan fazla tümör tipinde 5000 hastadan fazla bir popülasyonda denenmiş 17si Faz III olmak üzere toplam 158 clinical trial yürütülmüştür. Bunun yanında yüzlerce klinik araştırma da mevcuttur. Hematolojik malinitelerde pek çok farklı CIK tedavi seçeneği vardır. Allojenik CIK, otolog CIK, CIK ve kemoterapi/immunoterapi kombinasyonu, DLI sonrasında CIK, dentritik hücre (DC)/CIK, NK hücre + DC/CIK ve CAR-CIK olmak üzere hematolojik malinitelerde pek çok farklı şekilde CIK hücrelerinden yararlanılabilir. Allojenik CIK hücreleri, hastanın allo-KİT donörlerinden toplanan mononükleer hücrelerden üretilir ve hematolojik malinitelerde allo-KİT sonrası remisyonu konsolide etmek, MRD pozitifliğini düzeltmek veya hematolojik/moleküler/sitogenetik relapsı düzeltip tekrar tam remisyona sağlamak için kullanılabilir. Aynı zamanda post allo-KİT döneminde oluşabilen post-transplant lenfoproliferatif hastalık tedavisinde de kullanılabilir. Otolog CIK hücreleri ise hastanın kendisinden toplanan mononükleer hücrelerden üretilir ve hematolojik maliniteler veya solid tümörlerin tedavisinde kullanılabilir. Yapılan çok sayıda çalışmada, allojenik-KİT sonrası relapsın sadece allo-CIK ile düzeltilebildiği gösterilmiş olup lösemi, lenfoma, miyeloproliferatif hastalıklar ve multipl miyelom gibi neredeyse tüm hematolojik malinite türlerinde hastalığı remisyona sokabildiği, total sağ kalımı ve progresyonsuz sağ kalımı arttırabildiği gösterilmiş olup kemoterapi, immunoterapi ve diğer hücre tipleri ile birlikte kullanıldığında bazı hasta popülasyonlarında dramatik iyileşmelere yol açabilmektedir. Özellikle yüksek riskli hematolojik malinitelerin allojenik kemik iliği nakilleri sonrası relaps ihtimalini azaltmak, relaps durumu halinde remisyonu indüklemek ve kemoterapi sonrasında konsolidasyon olarak verilip remisyona süresini uzatmak açısından çok parlak bir geleceği olduğu görülen; üretim maliyeti düşük, kolayca üretilen ve yan etki profili çok iyi olan bu sitokinle indüklenmiş öldürücü hücrelerin halihazırda yapılan ve önümüzdeki yıllarda sonuçlanacak olan Faz çalışmaları sonucunda hematolojik ve non-hematolojik malinitelerde tedavi seçenekleri arasına gireceği açıktır.

Graft manipölasyonu/ Alfa beta deplezyon

Dr. Didem ATAY

Acibadem Altunizade Hastanesi, İstanbul

Allojenik transplantasyon, yüksek riskli hematolojik malignite tanısı almış veya nüks etmiş hastalar için ve bazı malign olmayan ama mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan hastalıklar için hala standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Ancak graft versus host hastalığı (GVHH), transplantasyon sonrası erken dönemde en önemli klinik komplikasyon olmaya devam etmektedir. T hücre deplezyonu yapılmış (TCD) allojenik transplantasyon şiddetli GVHH'nı azaltmak, nüks hastalığı önlemek veya fırsatçı enfeksiyonları tedavi etmek için hücresel tedavi platformu sağlamak amacıyla geçerli bir seçenek olarak kabul edilmektedir.

Graft versus host hastalığı ile graft versus lösemi (GvL) etkisinin ayrılması, allojenik hematopoietik kök hücre naklindeki (HKHN) en büyük zorluk olmaya devam etmektedir. Graft manipölasyon teknikleriyle yapılan "ex-vivo" TCD'nun şiddetli akut ve kronik GVHH gelişimini etkin bir şekilde engellediği kabul edilmektedir. Ancak bu yöntem, transplantasyon sonrası enfeksiyonlara karşı bağışıklık yanıtına ve lösemiye karşı bağışıklık yanıtına olumsuz etki edebilir. TCD teknolojisi transplantasyon sonrası hayati tehdit oluşturan enfeksiyonları ve nüks eden hastalığı aşmak için adaptif hücre tedavilerini uygulama fırsatı sunmaktadır. Ayrıca, TCD allojenik transplantasyonu sonrasında spesifik T hücresi alt gruplarının donör lenfosit infüzyonu olarak seçilmesi, TCD ile ilişkili klinik problemlerin önlenmesi veya en aza indirilmesi için cazip bir stratejidir.

TCD için CD34+ seleksiyonu yöntemi kullanıldığı ilk klinik uygulamalarda immün sistem yeniden yapılanmasının geciktiği ve bu durumun fırsatçı enfeksiyonlar ve non relaps mortalite oranlarının yüksek olmasına yol açtığı gözlemlenmiştir. TCD için graft manipölasyon tekniklerinin zaman içinde gelişmesinin hastalara graft yetmezliği, şiddetli GVHH ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi transplantasyon komplikasyonlarını aşmada faydalı bir araç sağladığı açıktır. Bu bağlamda, neredeyse tam (CD3+/CD19+ deplezyonu) veya kısmi TCD (TCRαβ+/CD19+ deplezyonu) ve son olarak CD45RA+ deplezyonu gibi birkaç prosedür geliştirilmiştir. Bazı çalışmalarda immün sistem yeniden yapılanmasının transplantasyon sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterildiği için, "ex-vivo" TCD kullanarak yapılan allojenik transplantasyonlar, hastalık nüksünü önlemek veya klinik komplikasyonları tedavi etmek için hücresel tedavi platformu olarak araştırılmaktadır.

Yıllar içinde "ex-vivo" TCD yöntemleri, başta soya fasulyesi aglütinin ve koyun kırmızı kan hücresi rozetlenmesi, karşı akış elütrasyonu gibi fiziksel ayırma tekniklerinden, immunomanyetik ayırma tekniklerine kadar değişiklik göstermiştir. Günümüzde, 20. yüzyılın sonlarına doğru kullanıma sunulan ClinicMACS sistemi (Miltenyi Biotec), klinik düzeyde hücre ayırma işlemini immunomanyetik boncuklar ve kolon sistemleri kullanarak gerçekleştiren en yaygın kullanılan platformlardan biridir. Bu teknikler ilk başta CD34+ izolasyonu ve CD3+/CD19+ deplezyonu ile yapılan neredeyse tam T ve B hücresi deplezyonundan, TCR αβ+ veya CD45RA+ deplezyonu gibi daha sofistike graft manipölasyon tekniklerine evrilmiştir. Bu gelişmeler, NK hücreleri ve diğer T hücresi alt gruplarını koruyarak, transplantasyon sonrası immün sistem yeniden yapılanmasını iyileştirme amacıyla yapılan kısmi TCD'na yol açmıştır.

TCRαβ+/CD19+ depleasyonu

Son yıllarda daha rafine graft manipülasyon teknikleri (TCRαβ+ T-hücre depleasyonu) geliştirilmiştir. Bu teknikler, GVHH etiyolojisinde önemli rol oynayan T lenfosit alt gruplarını ortadan kaldırmayı amaçlamakta, aynı zamanda NK hücreleri ve γδ T hücrelerini korumaktadır. Her iki lenfosit alt grubu, doğuştan gelen bağışıklık sistemi parçası olup, her ikisi de GVHH riskini azaltırken GvL etkisini artırmakla ilişkilendirilmiştir.⁴⁰ Gerçekten de, γδ T hücrelerinin grafttaki bolluğu, HKHN sonrasında daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Ancak, γδ T hücreleri inokülumlardan uzaklaştırılmadığı sürece transplantasyon sonrası geç immün sistem yeniden yapılanması sergiler.^{1,2}

Treosulfan, melphalan, fludarabine ve ATG'den oluşan hazırlama rejimi kullanılmış, TCRαβ+/CD19+ depleasyonu yapılmış graftlarla çocuklarda AML için yapılan, akrabadışı ve haploidentik HKHN çalışmasında, grade II-III akut GVHH'nin kümülatif insidansı %39 (yarısı yalnızca cilt GVHH) olarak bildirilmiştir. Kronik GVHH insidansı %30, TRM ve OS sırasıyla %10 ve %67 olarak bulunmuştur (NCT02337597).³ Benzer başka bir çalışmada ise, yalnızca ciltte görülen grade I-II akut GVHH insidansı %30, yaygın kronik GVHH görülmemiş, nüks oranı %24, ve NRM oranı %5 olarak rapor edilmiştir; bu sonuçlar, HLA uyumlu donör transplantasyonu yapılan hastalarla karşılaştırıldığında benzer olmuştur (NCT01810120).^{1,2}

Daha güncel bir çalışmada, treosulfan ve thiotepa ile mieloablatif hazırlama rejimi yapıp ATG yerine tosilizumab veya abatacept kullanılarak, tedaviye dirençli AML'li çocuklarda grade II-IV akut GVHH insidansı %18, kronik GVHH insidansı %23, 2 yıllık nüks ve OS sırasıyla %42 ve %53 olarak bildirilmiştir.⁴ TCRαβ+/CD19+ depleasyonu yapılmış graftlarla yapılan transplantasyon, yüksek CMV ve EBV viremi insidansı ile ilişkilendirilmiştir.⁵ CMV reaktivasyonu, kötü sağkalımla ilişkilendirilmemiştir. EBV viremi insidansı, CD19+ depleasyonu ve rituksimab ile ortadan kaldırılabilmiştir.⁵ Bir pilot çalışma (NCT02337595), TCRαβ+ depleasyonu yapılmış haploidentik veya akrabadışı donör HKHN sonrası düşük dozda CD45RA+ depleasyonu yapılmış donör lenfositlerinin infüzyonunun, 0-21 yaş arasındaki 53 hastada, alıcıları yaygın viral enfeksiyonlardan korumada güvenliğini ve potansiyel etkinliğini göstermiştir.⁶

TCRαβ+ depleasyonu yapılmış haploidentik transplantasyon olan çocuklarda transplantasyon sonrası erken dönemde immün yeniden yapılanma, major lenfosit alt popülasyonu oluşturan NK hücrelerinin hızlı ve erken yeniden yapılanması ile karakterizedir.⁷ Hazırlama rejiminden sonra, kan dolaşımındaki yüksek interlökin-15 seviyesi, sadece olgun donör NK hücrelerinin infüzyonuna değil, aynı zamanda nakledilen hematopoietik kök hücrelerden olgunlaşan NK hücrelerine de uygun bir ortam sağlar. Haploidentik transplantasyon sonrası NK hücrelerinin immün yeniden yapılanması ve fonksiyonu, özellikle post-siklofosamid uygulamasıyla GVHH profilaksisinden açıkça etkilenmektedir; çünkü bu işlem, yeni yayımlanan verilere göre, alloaktif NK hücreleri dahil olmak üzere çoğu olgun donör NK hücresini ortadan kaldırmaktadır.⁸ Daha önce, CD3+CD19+ TCD yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada, erken post-transplant döneminde yüksek sayıda NK hücresinin lösemi nüksünden koruduğu bildirilmiştir.⁹

Son zamanlarda, CD56 dim ve CD56 bright NK hücre alt popülasyonlarının nüks insidansı üzerindeki potansiyel etkisi analiz edilmiştir ve daha yüksek CD56dim/CD56bright NK hücre oranının daha düşük nüks insidansı ve daha iyi hastalısız sağkalım ile ilişkilendirildiği sonucuna varılmıştır.⁷ Genellikle, CD56dim NK hücreleri sağlıklı donörlerde periferik kan NK hücrelerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. NK hücreleri, özellikle AML hücreleri olmak üzere, virüs transformasyonlu ve kanser hücrelerine karşı güçlü bir aktiviteye sahiptir. Bu kanser hücrelerine karşı aktivite, esas olarak CD56dim sitotoksik aktiviteyle desteklenir. CD56 bright popülasyonu ise kanser hücrelerine karşı daha düşük sitotoksikiteye yol açan farklı bir sitokin profiline sahiptir. Dolayısıyla daha yüksek CD56dim/CD56bright NK hücre oranı, CD56dim alt popülasyonu tarafından daha fazla sitotoksikite uygulanmasına ve sonuç olarak daha düşük nüks riskiyle sonuçlanabilir. Alternatif olarak, NK hücreleri, T hücre aktivasyonunu artırarak, T hücre tabanlı GvL etkisini artırmak için bir destek olarak da hareket edebilir.¹⁰

IL-15, sadece NK hücrelerinin homeostazi ve gelişimi için değil, aynı zamanda γδ+ T hücreleri için de gerekli bir sitokindir. Transplantasyon sonrası erken dönemde alıcıda yüksek seviyelerde IL-15 bulundu-

ğundan, bu durum NK hücreleri ve γδ T hücrelerinin proliferasyonu, olgunlaşması ve fonksiyonu için uygun bir ortam sağlar. Allojenik kardeş ve akrabadışı donörlerden sonra, sağlıklı donörlerle karşılaştırılabilir şekilde erken NK ve γδ+ T hücrelerinin yeniden yapılanması gözlemlenmiştir.¹¹ TCRαβ+/CD19+ depleasyonu yapılan haplo-HKHN sonrası, Vδ1 ve Vδ2 γδ T hücrelerinin erken yeniden yapılanmasının gözlemlenmiştir. Vδ2 alt popülasyonunun yaygın olarak bulunmuş ve bu T hücre alt gruplarının, donörlerinde bulunan fenotipe benzer bir fenotip sergilediği görülmüştür. Yeniden yapılanmış γδ T hücrelerinin sitotoksik potansiyeli, granzyme B, perforin ve IFN-γ ekspresyonu ile desteklenmektedir. Ancak, CMV reaktivasyonu geçiren hastalarda γδ T hücrelerinin iyileşmesi ile reaktivasyon geçirmeyen hastalardaki hücreler arasında güçlü farklar gözlemlenmiştir. CMV reaktivasyonu geçiren hastalarda, sitotoksik fenotipe belirgin Vδ1 T-hücre alt popülasyonu ekspansiyonu gözlemlenmiştir. Vδ1 T-hücre alt popülasyonu, primer ALL ve AML hücrelerine karşı sitotoksik aktivite göstermiştir ve bu aktivite, CMV reaktivasyonu geçiren hastalardan elde edilen lenfositlerde daha fazla olmuştur. CMV reaktivasyonunun, hem yetişkinlerde hem de pediatrik hastalarda NK hücrelerinin benzer şekilde aktivasyonuna/olgunlaşmasına yol açtığı dikkate değerdir. Bu durum, haplo-HKHN'de CMV tarafından indüklenen γδ T hücreleri ve NK hücrelerinin paralel aktivasyonunun önemli olabileceğini ve nüks riskinin azaldığını göstermektedir.^{2,12}

T hücre depleasyonu platformu kullanılarak elde edilen bir diğer bulgu, CD56low CD16low NK hücrelerinin transplantasyon sonrası erken dönemde, hem kemik iliği hem de periferik kanda mevcut olduğudur. NK hücrelerinin sitotoksik fonksiyonunun iyileşmesi, belirtilen alt popülasyonla sınırlı kalmış ve bunun lösemi kontrolünde önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir.¹³ TCRαβ+ haploidentik transplantasyona dahil edilen hastaların sonuçları, aynı süre içinde HLA-identik kardeş veya 10/10 allelik uyumlu akrabadışı donörden transplantasyon alan 41 ve 51 çocukla karşılaştırılabilir olması akut lösemi tanısıyla acil allojenik transplantasyona ihtiyaç duyan çocuklar için iyi bir alternatif olduğunu göstermektedir.¹

Tablo 1. T hücre depleksyonu yöntemlerinin özellikleri ve sonuçları

	CD34 + seleksiyonu	CD3 +/CD19+ depleksyonu	TCR$\alpha\beta$/CD19+ depleksyonu	CD45RA+ depleksyonu
Ortaya çıkışı	1990	2000	2010	2015
T hücre depleksyonu	Total	Total	Kısmi	Kısmi
Uzaklaştırma	CD34+ dışındaki tüm hücreler	T ve B hücreleri	T $\alpha\beta$ + ve B hücreleri	Naif T hücreleri
Greft bileşimi	Miyeloid progenitor hücreler	Miyeloid progenitorler, NK, dendritik hücreler, monositler, granulositler	Miyeloid progenitorler, $\gamma\delta$ +T hücreleri, NK, monositler, granulositler, antijen sunan hücreler	Miyeloid progenitorler (birinci hücre ürün) T bellek hücreleri, T regs (ikinci hücre ürün)
Engraftman	Engraftmanı sağlamak için CD34 + hücrelerinin mega dozları önerilir	Hızlı	Hızlı	Hızlı
Graft versus Host Hastalığı	aGVHH II-IV %7 -40 İmmünsüpresyona gerek yok	aGVHH II-IV %25 - 48 krGVHH %9-18	aGVHH II-IV %3-39 krGVHH %5-30	aGVHH II-IV %22 -39 (steroid duyarlı) krGVHH %22-26
Enfeksiyon	Şiddetli enfeksiyonların sıklığı yüksek	Viral enfeksiyon sıklığı yüksek	Orta derecede viral enfeksiyon insidansı	Viral reaktivasyonlara karşı erken koruma (özellikle ADV) Yüksek HHV-6 ensefalit insidansı
TRM	%36-40	%20-30	%0-20	%14-22
Bağıışıklık yeniden yapılanması	Gecikmiş T hücre geri kazanımı	Gecikmiş T hücre geri kazanımı CD34+ seleksiyondan daha hızlı CD3+CD4+T helper hücre geri kazanımı, daha hızlı NK yeniden yapılanması	Hızlı T hücre geri kazanımı	+30. günde gelişmiş T hücre geri kazanımı

aGVHH, akut graft-versus-host hastalığı; ADV, adenovirüs; krGHVD, kronik graft-versus-host hastalığı; GVL, grefte karşı lösemi etkisi; HHV-6, insan herpes virüsü-6; NK, doğal killer hücre

Özetle, hematolojik maligniteleri olan yetişkinler ve çocuklar için allojenik transplantasyonda "ex-vivo" TCD artık, allojenik transplantasyona ihtiyaç duyan hastalar için yerleşmiş ve kabul edilen bir yöntemdir. İlk CD34+ seleksiyonundan günümüzdeki CD45RA+ depleksiyonuna kadar birkaç TCD yöntemi bulunmaktadır (Tablo 1). Bunların her biri, genellikle T-hücrelerinin gecikmiş yeniden yapılanmasıyla ilişkilendirilmiş olup, bu da hayatı tehdit eden enfeksiyonlar için yüksek risk oluşturur. Bu sorun, transplantasyon sonrası spesifik veya spesifik olmayan T-hücre tedavisi ile aşılanabilir. NK-hücreleri ve bazı T-hücre alt gruplarının transplantasyon sonrası iyileşmesinin daha düşük nüks insidansı ile ilişkilendirilmesi nedeniyle, DLI (donör lenfosit infüzyonu) klinik denemeler bağlamında araştırılmalıdır.

Kaynaklar

- Locatelli F, Merli P, Pagliara D, et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after alpha beta T-cell and B-cell depletion. *Blood*. 2017;130(5):677-685.
- Airolidi I, Bertaina A, Prigione I, et al. Gammadelta T-cell reconstitution after HLA-haploidentical hematopoietic transplantation depleted of TCR-alpha/beta+/CD19+ lymphocytes. *Blood*. 2015;125(15):2349-2358.
- Maschan M, Shelikhova L, Ilushina M, et al. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):668-674.
- Shelikhova L, Ilushina M, Shekhovtsova Z, et al. Alphabeta T cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without antithymocyte globulin in children with chemorefractory acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(5):e179-e182.
- Laberko A, Bogoyavlenskaya A, Shelikhova L, et al. Risk factors for and the clinical impact of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections in pediatric recipients of TCR-alpha/beta- and CD19-depleted grafts. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(3):483-490.
- Maschan M, Blagov S, Shelikhova L, et al. Low-dose donor memory T-cell infusion after TCR alpha/beta depleted unrelated and haploidentical transplantation: results of a pilot trial. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(3):264-273.
- Diaz MA, Zubicaray J, Molina B, et al. Haploidentical stem cell transplantation in children with hematological malignancies using alphabeta(+) T-cell receptor and CD19(+) cell depleted grafts: high CD56(dim)/CD56(bright) NK cell ratio early following transplantation is associated with lower relapse incidence and better outcome. *Front Immunol*. 2019;10:2504.
- Russo A, Oliveira G, Berglund S, et al. NK cell recovery after haploidentical HSCT with posttransplant cyclophosphamide: dynamics and clinical implications. *Blood*. 2018;131(2):247-262.
- Diaz MA, Pérez-Martínez A, Herrero B, et al. Prognostic factors and outcomes for pediatric patients receiving an haploidentical relative allogeneic transplant using CD3/CD19-depleted grafts. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(9):1211-1216.
- Asai O, Longo DL, Tian ZG, et al. Suppression of graft-versus-host disease and amplification of graft-versus-tumor effects by activated natural killer cells after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Invest*. 1998;101(9):1835-1842.
- Locatelli F, Pende D, Mingari MC, et al. Cellular and molecular basis of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in the successful treatment of high-risk leukemias: role of alloreactive NK cells. *Front Immunol*. 2013;4:15.
- Muccio L, Bertaina A, Falco M, et al. Analysis of memory-like natural killer cells in human cytomegalovirus-infected children undergoing alphabeta+T and B cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Haematologica*. 2016;101(3):371-381.
- Stabile H, Nisti P, Peruzzi G, et al. Reconstitution of multifunctional CD56(low) CD16(low) natural killer cell subset in children with acute leukemia given alpha/beta T cell-depleted HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Oncoimmunology*. 2017;6(9):e1342024.

CAR-T Tedavisi Komplikasyonları ve T hücresi Tükenmişliği

Dr. Ebru ERDOĞAN

Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul

Kimerik Antijen reseptör (CAR) T hücresi temelli tedaviler, hematolojik kanserler başta olmak üzere kanser immunoterapisinde çığır açan yeni tedavilerdir. 2017 yılından itibaren günümüze kadar toplam 6 endüstriyel CAR-T ürünü: B hücreli akut Lenfoblastik Lösemi, Büyük B hücreli Lenfoma, Mediastinal B hücreli Lenfoma, Mantle hücreli Lenfomalar ve son olarak da Multiple miyelom hastaları için yeni bir tedavi alternatifi oluşturmuştur. Endüstriyel ürünler dışında ülkelerin kendi akademik CAR-T kullanımları ile birlikte, bu tedaviye ulaşan hasta sayısı da yıllarla birlikte belirgin olarak artmıştır. Solid tümörler ve otoimmün hastalıklar ile ilgili çalışmaların sonuçlarıyla birlikte bu tedavilerin klinik pratikte kullanım alanının genişleyeceği öngörülmektedir.

CAR-T hücre tedavileri, hastalarda sağ kalım avantajı sağlamakla birlikte, Sitokin salınım sendromu (CRS) ve Nörotoksisite (ICANS) başta olmak üzere hayatı tehdit edici yan etki yaratabilen tedavilerdir. Bu tedavilerle ilgili bilgi birikimimiz arttıkça yan etkilerin yönetimi standart tedavi yaklaşımları ile kontrol edilebilir hale gelmektedir. Fakat tedavilerden sonra geçen süre uzadıkça da yeni yan etkiler ve ikincil tümör gelişimleri ile ilgili vaka bildirimleri de ortaya çıkmaktadır. Bu tedaviyi alan hastaların uzun süreli takip edilmesi büyük önem taşımaktadır.

Tedavi süreci; uygun hastanın seçimi, tedaviye uygunluğunun teyit edilmesinden sonra T hücre toplanması için aferez yapılması ile başlamaktadır. Ardından ortalama 3-8 haftalık CAR-T hücre üretimini takiben önce lenfodeplezyon protokolü içeren kemoterapinin uygulanması ardından da hücrelerin hastaya verilmesi ile devam eder. Bu süreçteki yan etkileri, tedavinin zamanına bağlı olarak kısa, orta ve uzun dönem yan etkiler olarak ayırabiliriz.

1. Kısa dönem yan etkiler: ilk 28 gün
2. Orta dönem yan etkiler: 28- 90 gün
3. Uzun dönem yan etkiler: 90. günden sonraki dönem

Kısa Dönem Yan etkiler (0-28 gün)

1. Tümör lizis sendromu: Yapılan yayınlarda altta yatan hastalığa bağlı olarak %5-17 oranında çeşitli derecelerde görülebilmektedir. Standart sıvı desteği sağlanması, profilaktik ürik asid düşürücü ajan kullanımına rağmen az sayıda hastada akut böbrek yetersizliği gelişebilmektedir.
2. Enfeksiyonlar ve Sepsis: CAR-T hücre alıcılarında artmış enfeksiyon ve sepsis riski vardır. Özellikle hücre infüzyonu sonrası ilk bir ay başta bakteriyel olmak üzere viral ve mantar enfeksiyon riski artmıştır. Hastanın nötropeni süresi, eşlik eden CRS tablosu da bu riski artırmaktadır. Nötropenik hastaların standart enfeksiyon tedavisi yaklaşımı bu hasta grubunda da aynen uygulanmaktadır.
3. Sitokin Salınım Sendromu (CRS): CAR-T için spesifik olan en çok görülen akut toksisitedir. Sistemik inflamatuvar bir reaksiyondur. Temelde IL-6 sitokin artışı ile karakterizedir. Hafif bir ateşden yoğun bakım desteği gerekecek ileri tabloya kadar geniş bir tabloda

T Hücre Yorulma kavramı ilk olarak CD8+ T hücrelerde tanımlanmıştır. Fakat zamanla uzamış antijen stimülasyonunun CD4+ T hücreleri de etkileyebildiği ortaya konulmuştur.

- PD-1TIM-3, LAG-3İTİGİT ve CTLA-4 ekspresyonları T hücre yorulmasının ve yorulmuş T hücrelerinin efekör ve hafıza T hücrelerinden ayırımında temel moleküllerdir. Bu nedenle tedavi amaçlı denenilen bir çok ajanın etkisi de bu moleküller üzerinden gelişmektedir.

CAR-T Tedavisi ve T hücre Tükenmişliği

- CAR-T hücre tedavisinin başarısız olmasında en önemli nedenlerden biri hedef antijen negatif nüks gelişmesidir. Hedef antijen varlığına rağmen hastalarda nüks gelişimi ise CAR-T-intrinsik faktörlere bağlı olarak kötü antitümör etkinliğinden kaynaklanır. Solid tümörlerde ise CAR-T hücresinin hedef hücreyi öldürebilmesi için tümör mikroçevresi ve stromal hücreleri geçip, tümör hücresine ulaşabilmesi gerekmektedir. Bu faktörlere bağlı başarısızlık hem kanser tedavisinde hem de kronik viral enfeksiyonlarda görülebilir. Devamlı antijen stimülasyonu T hücrelerde yorulmaya neden olur. Bu durum T hücresinin çoğalma ve fonksiyonlarında bozulması ile sonuçlanır. Başarılı bir CAR-T ürünü ve hedef antijen varlığı devam etmesine rağmen, T hücre yorulması kötü bir tedavi yanıtı ya da nüks gelişimi ile direkt ilgilidir. Bu nedenle T hücre yorulmasının düzelmesi için yeni çözümler bulunması, CAR-T tedavi başarısını arttıracaktır.

20

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfomada Bispesifik Antikor Tedavileri Hangi Aşamada Kullanılmalı?

Dr. Erman ÖZTÜRK

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstanbul

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), en yaygın agresif non-Hodgkin lenfoma alt türlerinden biridir. Birinci basamak tedavi olarak R-CHOP protokolü uygulanmaktadır; ancak hastaların %30-40'ında direnç veya relaps gelişmektedir. Geleneksel kemoterapiye dirençli veya relaps gösteren hastalar için yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda geliştirilen bispesifik antikorlar, immün sistemin hedefe yönelik yanıtını güçlendirme potansiyeli ile dikkat çekmektedir. Bu yazıda, DBBHL tedavisinde bispesifik antikorların hangi klinik aşamalarda kullanılması gerektiği ele alınmaktadır.

Bispesifik Antikorların Mekanizması ve Klinik Kullanım Aşamaları

Bispesifik antikorlar, iki farklı antijen bağlama bölgesine sahip olup, genellikle CD3 ile B hücre antijenlerinden (CD19, CD20) birine bağlanarak T hücrelerinin lenfoma hücrelerini hedef alarak öldürmesini sağlar. DBBHL tedavisinde, bispesifik antikorlar çeşitli klinik aşamalarda değerlendirilmektedir:

Birinci Basamak Tedaviye Alternatif Olarak

Devam eden faz 1 NP40126 çalışmasının (NCT03467373) güvenlik değerlendirme ve genişletme aşamalarından elde edilen bulgular, kombinasyon tedavisi alan hastaların %75,5 oranında tam metabolik yanıt ve %86,8 oranında genel yanıt oranı (ORR) gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, glofitamab ile R-CHOP kombinasyonu iyi tolere edilmiştir ve hastaların %23,2'sinde glofitamaba bağlı 3. veya 4. derece advers etkiler (AE) görülmüştür (Topp et al., 2022). Yeni nesil immünoterapilerle kombinasyonlarının etkinliği araştırılmaktadır.

Relaps veya Refrakter DBBHL Tedavisinde

CAR-T hücre tedavisine uygun olmayan hastalar için etkili bir alternatif olabilir. Epcoritamab (CD3xCD20), Glofitamab (CD3xCD20) ve Odronextamab (CD3xCD20) gibi moleküller, faz 2 ve faz 3 çalışmalarında umut vaat etmektedir (Thieblemont et al., 2022).

Glofitamab

Faz 2 klinik araştırmada CD20 ve CD3'e bağlanan bispesifik antikor glofitamab, daha önce çoklu tedavi almış r/r DLBCL hastalarında incelenmiştir. Çalışmaya katılan 154 hastada tam yanıt elde edilene kadar geçen medyan süre 42 gün saptanmış, tam yanıt veren hastaların çoğunluğu (%78) 12. ayda yanıtlarını sürdürdüğü görülmektedir. 12. ayda progressyonsuz sağkalım oranı %37 olarak hesaplandı. Yan etkiler nedeniyle glofitamab tedavisinin kesilme oranı %9 olarak bildirildi (Dickinson, M. J., et al., 2022).

Odronextamab (CD3xCD20)

Faz 1 ELM-1 ve Faz 2 ELM-2 klinik çalışmalarında, odronextamab'ın etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. ELM-1 çalışmasında, hastaların %51'i kısmi veya tam yanıt vermiş, %37'si tam yanıt elde etmiştir. ELM-2 çalışmasında ise, DBBHL hastalarının %52'si ve foliküler lenfoma hastalarının %82'si kısmi veya tam yanıt vermiştir (Bannerji, R., et al. (2022).

Mosunetuzumab Monoterapisi

Faz 1/1b klinik araştırmada, CD20 ve CD3'e bağlanan bispesifik antikor mosunetuzumab, daha önce çoklu tedavi almış r/r B-hücreli non-Hodgkin lenfoma hastalarında değerlendirildi. Agresif lenfoma grubunda ORR %37, CR %19 olarak belirlenmiştir. Indolen lenfoma grubunda ise ORR %63, CR %43 olarak saptanmıştır. Daha önce CAR-T hücre tedavisi almış hastalarda da olumlu yanıtlar gözlenmiştir (Schuster et al., 2022).

Mosunetuzumab ve Polatuzumab Vedotin Kombinasyonu

Faz 1b/2 klinik çalışmada, CD20xCD3 bispesifik antikor olan mosunetuzumab ile anti-CD79B antikor-ilaç konjugatı polatuzumab vedotin kombinasyonu r/r DBBHL hastalarında değerlendirilmiştir. ORR %59,2, CR ise %45,9 olarak bildirilmiştir. Hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalama 11,4 ay, genel sağkalım süresi ise 23,3 ay olarak hesaplanmıştır (Budde et al., 2023).

Kombinasyon Tedavileri

Bispesifik antikorlar ile zaman içinde T hücrelerinin tükenmişlik nedeniyle etkisinin kaybı yaşanmaktadır. İmmün kontrol noktaları inhibitörleri (örn. pembrolizumab, nivolumab) ile T hücrelerinin tekrar aktive edilmesi amaçlanmaktadır. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için bir çok hematolojik malinite, kombinasyonlar çalışmaya başlanmıştır. Lenalidomid gibi ajanlarla da kombinasyon halinde kullanımı incelenmektedir. B hücre hedefli tedavilerle (BTK inhibitörleri) kombinasyonların potansiyel sinerjistik etkileri de araştırılmaktadır. Bahsi geçen moleküller gündemde olsa da henüz DLBCL'da konu ile ilgili yayınlanmış çalışma bulunmamaktadır.

Yan Etki Yönetimi ve Güvenlik Profili

Bispesifik antikorların başlıca yan etkileri arasında sitokin salınım sendromu (CRS) ve nörotoksisite yer almaktadır. Hastaların tedaviye toleransı ve yan etkilerin yönetimi için doz titrasyonu ve önleyici tedavi stratejileri değerlendirilmektedir. Yan etki yönetimi ve doz politikaları oturup düşük hastalık yükü ile beraber tedavi yönetimi sağlandığında ilaçların verilmesinin daha kolay uygulanabilir olması beklenmektedir.

Sonuç

Bispesifik antikorlar, DBBHL tedavisinde umut vadeden ajanlar arasında yer almakta olup özellikle relaps/refrakter hastalarda etkili bir seçenek sunmaktadır. Günümüzde hastalar daha çok CAR-T hücre tedavileri sonrası bispesifik antikor tedavilerini almış olsa da bu tedavilere ulaşımın zorluğu ve maliyeti sebebiyle bispesifik antikor tedavileri CAR-T hücre tedavilerinin önüne geçme potansiyeli taşımaktadır. Klinik araştırmaların ilerlemesiyle birlikte, bu ajanların birinci basamak tedaviye entegrasyonu ve kombinasyon stratejileri daha iyi anlaşılabilecektir.

Kaynaklar

- Bannerji, R., et al. (2022). "Odronektamab, a Human CD20xCD3 Bispecific Antibody in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Results of a Phase I Study." *Journal of Clinical Oncology*, 40(5), 481-491.
- Budde, L. E., et al. (2023). "Mosunetuzumab Plus Polatuzumab Vedotin in Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma." *Blood Advances*, 7(5), 1245-1259.
- Dickinson, M. J., et al. (2022). Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine*, 387(24), 2220-2231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206913>
- Hutchings, M., et al. (2021). "Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma." *Journal of Clinical Oncology*, 39(28), 3308-3317.
- Schuster, S. J., et al. (2022). "Mosunetuzumab Monotherapy for Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma." *Journal of Clinical Oncology*, 40(3), 331-339.
- Schuster, S. J., et al. (2023). "Bispecific Antibodies in B-Cell Malignancies: Mechanisms and Clinical Advances." *Blood Advances*, 7(5), 1245-1259.
- Thieblemont, C., et al. (2022). "Epcoritamab in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma." *The Lancet*, 400(10363), 235-246.
- Topp MS, Tani M, Dickinson M, et al. Glofitamab plus R-CHOP induces high response rates and a favorable safety profile in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from a phase 1b study. *Blood*. 2022;140(suppl 1):1775-1777. doi:10.1182/blood-2022-157732

Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Mikrobiyotaya Etkisi

Dr. Burcu BELEN APAK

Başkent Üniversitesi, Ankara

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), çeşitli hematolojik hastalıklar için önemli bir tedavi yöntemidir. Ancak, bu prosedür ve ilişkili müdahaleler, hasta sonuçlarını önemli ölçüde etkileyen bağırsak mikrobiyotasını da etkileyebilir. Hematopoetik kök hücre naklinde, bağırsak mikrobiyotasını ve buna bağlı olarak da nakil sonuçlarını en çok etkileyen faktörler hazırlama rejimi, antibiyotik kullanımı, diyet ve pro-prebiyotik kullanımı olarak sınıflandırılabilir.

Hazırlama Rejimleri

HKHN öncesinde uygulanan hazırlık rejimleri, kemoterapi ve/veya radyoterapiyi içerir. Bu tedaviler, kanser hücrelerini hedeflerken aynı zamanda bağırsak mukozasında hasara yol açar ve bağırsak mikrobiyotasını bozabilir. Yapılan çalışmalar, HKHN uygulanan hastalarda mikrobiyal çeşitlilikte belirgin bir azalma olduğunu göstermektedir. Özellikle Faecalibacterium gibi yararlı bakterilerin azalması ve Enterococcus gibi potansiyel patojenlerin artışı gözlenmiştir [1]. Bu disbiyozis durumu, özellikle graft-versus-host hastalığı (GVHD) ve enfeksiyonlar gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Antibiyotik Kullanımı

HKHN sırasında, nötropeni döneminde enfeksiyonları önlemek veya tedavi etmek için geniş spektrumlu antibiyotikler yaygın olarak kullanılır. Ancak, bu antibiyotikler yararlı kommensal bakterileri de hedef alarak bağırsak disbiyozisini şiddetlendirebilir ve dirençli bakteri türlerinin aşırı çoğalmasına neden olabilir. Örneğin, piperasilin-tazobaktam ve imipenem-silastatin gibi antibiyotiklerin kullanımı, GVHD ile ilişkili mortalitede artışla ilişkilendirilirken; sefepim ve aztreonam gibi antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyota çeşitliliği üzerindeki etkilerinin daha az olduğu bildirilmiştir [2]. Bu nedenle, antibiyotik seçiminde dikkatli olunmalı ve gerekli durumlar dışında kullanılmamalıdır.

Nötropenik Diyet

Nötropenik diyet, immün sistemi baskılanmış hastalarda enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla taze meyve, sebze ve potansiyel olarak bakteri veya mantar içerebilecek diğer gıdaları kısıtlar. Ancak bu diyet, aynı zamanda bağırsak mikrobiyotası için önemli olan diyet lifleri ve prebiyotiklerin alımını da sınırlayabilir. Bunun sonucunda, bağırsak sağlığı ve bağışıklık düzenlenmesi için önemli olan kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) üretimi azalabilir. Nötropenik diyetin bu yan etkisi, bağırsak disbiyozisine ve buna bağlı komplikasyonlara katkıda bulunabilir [3].

Prebiyotik ve Probiyotikler

Prebiyotikler: Sindirilemeyen gıda bileşenleri olan prebiyotikler, bağırsakta yararlı bakterilerin büyümesini destekler. Yoshifuji ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, dirençli nişasta

ile glutamin, polidekstroz ve laktosukroz içeren bir prebiyotik karışımının hazırlama rejimi ile beraber başlanıp HKHN sonrası 28 gün boyunca verilmesinin mukozal hasarı azalttığı, akut GVHD insidansını düşürdüğü ve bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini koruduğu gösterilmiştir [4].

Probiyotikler: Probiyotik kullanımı, immün sistemi baskılanmış hastalarda bakteremi riskini artırmayacağı için HKHN bağlamında tartışılmalı bir konudur. Bazı çalışmalar, probiyotiklerin enfeksiyon insidansını azaltma ve mikrobiyota çeşitliliğini koruma gibi faydalarını bildirir de, potansiyel riskler göz önünde bulundurularak dikkatli değerlendirme ve daha fazla araştırma gereklidir [5].

Sonuç

HKHN ile ilişkili müdahaleler ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşim karmaşıktır ve hasta sonuçlarını önemli ölçüde etkiler. Hazırlık rejimleri ve antibiyotik kullanımı, gerekli olmasına rağmen, bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkileyebilir. Diyet stratejileri, özellikle nötroopenik diyetin gözden geçirilmesi ve prebiyotik/probiyotiklerin potansiyel olarak dahil edilmesi, bağırsak sağlığını desteklemek için bir yol sunabilir. Ancak, bu yaklaşımların yarar ve risklerini dengelemek için dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. HKHN hastalarında bağırsak mikrobiyotasının yönetimini optimize etmek için kanıta dayalı kılavuzlar geliştirmek amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Masetti R, Leardini D, Muratore E, Fabbrini M, D'Amico F et al. Gut microbiota diversity before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a predictor of mortality in children. *Blood*. 2023 Oct 19;142(16):1387-1398.
2. Biagi E, Zama D, Nastasi C, Consolandi C, Fiori J et al. Gut microbiota trajectory in pediatric patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jul;50(7):992-8.
3. Ladas EJ, Sacks N, Brophy P, Rogers PC. Standards of nutritional care in pediatric oncology: results from a nationwide survey on the standards of practice in pediatric oncology. A Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Mar;46(3):339-44.
4. Yoshifuji K, Inamoto K, Kiridoshi Y, Takeshita K, Sasajima S et al. Prebiotics protect against acute graft-versus-host disease and preserve the gut microbiota in stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2020 Oct 13;4(19):4607-4617.
5. Yazdandoust E, Hajifathali A, Roshandel E, Zarif MN, Pourfathollah AA et al. Gut microbiota intervention by pre and probiotics can induce regulatory T cells and reduce the risk of severe acute GVHD following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Immunol*. 2023 Jun;78:101836.

Vaka Sunumu: Yüksek Riskli AML Hastası - Bir hasta - 3 Senaryo

Dr. Merve PAMUKÇUOĞLU

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara

Elli yaşında erkek hasta tıbbi geçmişinde hipertansiyon dışında özellik yok. Hastaya Akut Myeloid Lösemi (AML) tanısı konuldu. Moleküler profilinde TP53 mutasyonu ve kompleks karyotip olması nedeni ile yüksek riskli kabul edildi. Indüksiyon tedavisinin 28. gününde tam remisyon (TY1) sağlandı; ancak minimal rezidüel hastalık (MRD) pozitif idi. TP53 mutasyonu, kompleks karyotip ve MRD pozitifliği nedeniyle yüksek nüks riski olan hastaya allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) kararı alındı.

- 1. Senaryo:** HLA tam uyumlu kardeşi olan hastaya nakil yapılması planlandı.
- 2. Senaryo:** Hastanın HLA tam uyumlu kardeşi ve HLA tam uyumlu akraba dışı donörü yoktu. Zaman kazanmak için haploidentik nakil yapılması ve donör taramasına devam edilmesi planlandı.
- 3. Senaryo:** Hastaya 9/12 HLA uyumsuz donörden (A uyumsuz akraba dışı donör) nakil yapılması planlandı.

1. Senaryo

Hasta için myeloablative hazırlama rejimi seçilmesine karar verildi. Kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanıldı. Hazırlama rejiminin myeloablative olması ve perifer kök hücre kaynağı kullanılması nedeni ile graft versus host hastalığı (GVHH) riskinin yüksek olduğunu bilmekteyiz, bununla birlikte hastanın HLA tam uyumlu kardeş donörünün olması GVHH riskinden koruyan bir faktördür. Her koşulda hazırlama rejimi ve kök hücre kaynağı tipi seçilememekte ve her koşulda HLA tam uyumlu donör bulunamamaktadır. Bu nedenle, GVHH'ni önlemek için grafiti çeşitli ajanlarla manipüle etmek önemlidir. Graft manipülasyonu için kullandığımız bir çok ajan vardır. Kalsinörin inhibitörlerinin (takrolimus ve siklosporin), mikofenolat mofetil veya metotreksat ile kombinasyonu HLA tam uyumlu nakillerde standart korunma yöntemi haline gelmiştir. Merkez deneyimi olarak eski yıllarda HLA tam uyumlu nakillerde tercihimiz: 3mg/kg/ gün siklosporin -1. günden başlanması ve 3x10-15 mg/kg/gün mikofenolat mofetil +1. günde başlanması ve bu iki ajanın kombinasyonu veya mikofenolat mofetil yerine +1. günde 15 mg/m²/gün metotreksat başlanması ve +3,+6,+11. günlerde 10 mg/m²/gün metotreksat tedavisine devam edilmesi şeklinde idi. Son yıllarda ise nakil sonrası siklofosfamid (PTCy) uygulanması graft manipülasyonu amacı ile kullanılmaya başlanmıştır. Graft versus host hastalığından korunmak amacıyla; gecikmiş immün yeniden yapılanma ve artan enfeksiyon riski endişeleri nedeniyle anti-timosit globulin (ATG) kullanımını çok fazla tercih etmemekteyiz (Merkez deneyimidir).

1. Senaryo için nakil sonrası siklofosfamid (PTCy): +3 ve +4'günlerde 25 mg/kg/gün intravenöz. (IV) uygulandı; bu uygulama ile hedefimiz alloreaktif T-hücrelerini elimine ederek GVHH riskini azaltmak idi. Siklosporin / Takrolimus'dan birini ikinci ajan olarak GVHH'dan korunmada tercih etmeliyiz. Merkez deneyimimiz siklosporin yönündedir. Ancak şunu biliyoruz ki takrolimus ile nefrotoksite riski azdır ve GVHH riskini daha iyi oranda azaltır. Siklosporin 3 mg/kg/gün dozunda +5. günde (PTCy kullanımından en az 24 saat sonra) başlanır.

Alternatif yaklaşım olan Takrolimus da +5. günde başlanmalıdır. Doz yaklaşık olarak 0.03–0.05 mg/kg/gün IV, böbrek fonksiyonuna göre ayarlanır (Hedef düzey: 5–15 ng/ml). Mikofenolat mofetil 3. ajan olarak aynı şekilde +5 günde başlanmalıdır. Doz tercihimiz 3x10 mg/kg/gündür.

2. Senaryo

Zaman kazanmak için haploidentik nakil yapmayı planladığımız hastada graft manipülasyonu için PTCy +3 ve +4 günlerde, siklosporin ve mikofenolat mofetil +5. günde başlamayı planlarız. Eski yıllarda PTCy dozu 50 mg/kg/gün iken son yıllarda 40 mg/kg/gün olarak merkezimizce kullanılmakta ve siklosporin 3 mg/kg/gün ve mikofenolat mofetil ise 3x15 mg/kg/gün dozlarında kullanılmaktadır.

3. Senaryo

HLA- A uyumsuz akraba dışı donör seçildiğinde PTCy +3 ve +4. günlerde 30 mg/kg/gün, siklosporin 3 mg/kg/gün ve mikofenolat mofetil 15 mg/kg/gün +5. günde uygulanır. Mikofenolat mofetil HLA uyumsuz donörlarda 15 mg/kg/ gün uygulanır iken, HLA uyumlu donörlerde 10 mg/kg/gün uygulanır.

2015 yılında Uluslararası Kan ve İlik Nakli Araştırma Merkezi (Center for International Blood and Marrow Transplant Research: CIBMTR) yayınlamış olduğu makalede standart olarak GVHH'dan korunmak için HLA tam uyumlu nakillerde kullandığımız metotreksat ve siklosporin/ takrolimus uygulamasının HLA uyumsuz donörler için yeterli olmadığını göstermiştir. HLA uyumsuz nakillerde GVHH'dan korunmanın nasıl geliştirilebileceği ve etkin hale gelebileceği üzerinde durulmuştur (1). GVHH'dan korunmak için 2025 yılında geliştirilmesi planlanan alanlar ise şöyledir: standart olarak kullanılan takrolimus/ metotreksat korunması yerine: 1- ATG ürünleri, 2- Abatacept, 3- Vedolizumab, 4- Obinutizumab, 5- Alfa-1 antitripsin, 6- Ruksilotinib kullanımı, ve PTCy uygulamalarını iyleştirmek için: 1- PTCy'in daha düşük dozlarda kullanımı, 2- PTCy'de ATG eklenmesi, 3-PTCy'de Ruksilotinib eklenmesi, 4- veya PTCy'de başka bir ajanın eklenmesidir. Graft manipülasyonu GVHH önlemek için geliştirilmeye çalışılan bir başka yöntemdir. Bunu iyleştirmek ve geliştirmek için: 1- Gen düzenlenmesi,

2- ORCA -T hücreleri, 3- Naif T hücre deplesyonu ile ilgili çalışmalar 2025 yılı için gündemdedir.

Bolanos-Meade ve arkadaşlarının yayınladığı BMT CTN 1703 çalışmasının faz 3 sonuçlarına baktığımızda PTCy/ takrolimus/ mikofenolat mofetil uygulanan kol ile sadece takrolimus/ metotreksat uygulanan kol karşılaştırılmış ve PTCy uygulanan kolda diğer kola göre graft versus host hastalığı kalma oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (2). Benzer şekilde Shaffer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada klasik kalsinörin profilaksisi ve PTCy içeren profilaksi tam uyumlu akraba dışı donör ve tam uyumlu olmayan akrada dışı donör ile yapılan nakillerde karşılaştırılmış ve her iki kolda da PTCy içeren profilaksinin klasik profilaksiye göre hem toplam sağkalım açısından daha üstün, hem de GVHH içermeyen süre açısından daha uzun olduğu görülmüştür (3).

Tabiki PTCy kullanımı ile beraber toksisite yönetimleri de gündeme gelmiştir. Salas ve arkadaşlarının 453 hasta üzerinde yaptıkları incelemede yeni atriyal ve ventriküler aritmiler, kalp yetmezliği, myokard iskemisi, perikardiyal komplikasyonlar gibi kalp olayları görülmüş ve 100. gündeki insidansın %7,7; 3. yıldaki insidansın %12 ve 5. yıldaki insidansın %13,9 olduğu bildirilmiştir. Hipertansiyon ve dislipideminin kalp olayları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tür kalp olaylarının hastalıklı mortalite üzerinde ve toplam sağkalım üzerinde kötü etkisi olduğu bilinmektedir (4). LeMaistre ve arkadaşları ise PTCy alıp sol ventrikül fonksiyonları bozulan ve ejeksiyon fraksiyonu azalan 43 hasta bildirdiler. Kalp olayları olarak aritmi, koroner arter hastalığı, perikardiyal effüzyon ve sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma görülmüştür. Yüz günde görülen kardiyak olay insidansını %37,2 olarak bildirmişlerdir. Bir hastada ise kalp olayı ilişkili ölüm görülmüştür (5). Meyer ve arkadaşları; PTCy ile anti T lenfosit globulin (ATLG) ve ATLG olmadan PTCy kullanımını karşılaştırmışlardır. İmmün yeniden yapılanma ve enfeksiyon oranlarını kıyasladıklarında PTCy ile nötrofil iyleşmesinin geciktiği, 30. günde düşük doğal öldürücü (NK:Natural Killer) hücre oranları olduğunu, 60-80. günde CD8+ hücre oranının düşük olduğunu görmüşlerdir. Uzun dönemde ise, 100-365 günler arasında PTCy alan hastalarda CD4+ hücre oranının yüksek olduğunu görmüş-

lerdir.. Bu durumla orantılı olarak 0-100 günler arasında PTCy bağlı ölüm oranı %17 iken, 100. günden sonra PTCy ilişkili ciddi ölüm oranı görülmemiştir (6). Bu toksik etkilerden dolayı PTCy'in 50 mg/kg/gün dışında çeşitli dozlarda kullanımı, özellikle de daha düşük dozlarda kullanımı gündeme gelmiştir (7,8,9,10).

Profilakside yerini almaya çalışan bir başka ajan abatacept CD28/CTLA-4 inhibisyonu yapar, T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Abataceptin kronik GVHH'dan korunmada etkinliği yoktur. Ancak akut GVHH'dan korunmak için hem HLA tam uyumlu hem de HLA tam uyumsuz nakillerde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Walthers ve arkadaşlarının çalışmasında; 8/8 HLA uyumlu nakillerde plasebo ile abatacept arasında fark yok iken; 7/8 HLA uyumsuz nakillerde abataceptin grade 3-4 akut GVHH'lığı riskini azalttığı gösterilmiştir (11).

Graft versus host hastalığından korunmak için kullanılan yeni yöntemlerden biri Orca-T hücredir. Donörden toplanan kök hücreler nakilden önce işleminden geçirilerek T-düzenleyici (T-reg) hücreleri, hematopoetik kök hücreler ve T konvansiyonel hücreler olarak ayrıştırılır. T-reg ve HKH'ler alıcıya 0. günde verilirken, düşük dozda T konvansiyonel hücreler +2. günde uygulanır. Alloreaktivite önlenerek GVHH'dan korunmak amaçlanır (12). Olial ve arkadaşlarının Amerikan Society of Hematoloji (ASH) 2024'de sundukları faz 1b Orca-T hücre ve PTCy'in (CIBMTR versisi) karşılaştırıldığı çalışmaya göre 1., 2. ve 3. yıldaki toplam sağkalımlar karşılaştırıldığında Orca-T hücre tedavisinin PTCy göre daha üstün olduğu görülmüştür (1. yıl: %96-%82, 2. yıl: %88-%73, 3. yıl: %86-%67) (13). Orca-T hücre ile ilgili faz-3 NCT05088356 çalışması azaltılmış yoğunluklu allojenik kök hücre naklinde (14), NCT06551584 çalışması ise HLA uyumsuz akraba dışı donör ile yapılan allojenik kök hücre naklinde devam etmektedir (15). Bu çalışmalarda Orca-T hücre alan kol ile standart profilaksinin verildiği kollar karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktaları ise orta -ciddi kronik GVHH olmaksızın geçen ortalama sağkalımdır. Orca -T hücreye benzer şekilde naif T hücre deplesyonunun yapıldığı Orca-Q hücre tedavisi de Abedi ve arkadaşlarınınca ASH 2024'de sunuldu (16). On dört hastanın olduğu faz-1 çalışmada; 3 hasta tüm vücut ışınlaması (TVI) bazlı tedavi alırken,

11 hasta busulfan/fludarabin/tiotepa (BFT) tedavisi almıştı. On dört hasta üzerinden yapılan değerlendirmede; orta-ileri düzeyde kronik GVHH hiçbir hastada görülmedi. Hafif düzeyde kronik GVHH 1 hastada görüldü. Grade-2 akut GVHH 2 hastada, grade-3 akut GVHH 1 hastada görüldü. Busulfan/fludarabin/tiotepa alan grupta ise sadece 2 hastada grade 2 akut GVHH görüldü. Bir yıl için toplam sağkalımın 14 hasta için %85 olduğu, BFT alan alt grupta ise %90 olduğu görülmüştür. Bleakley ve arkadaşlarının 2022'de yayınladıkları 138 hastanın alınmış olduğu çalışmada naif T hücre depresyonunun GVHH'dan koruduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada T hücre depresyonu yanı sıra GVHH profilaksisinde takrolimus/ metareksat veya mikofenolat mofetil kullanılmıştır. Grade 3-4 akut GVHH oranı %4 , 3 yılda kümülatif kronik GVHH oranı %6 idi. Aynı çalışmada 3 yıllık toplam sağkalımın ise %77 olduğu gösterilmiştir (17).

Takrolimus / metotreksat profilaksisine rüksilotinip eklenmesi ile akut GVHH ve kronik GVHH oranları azalmıştır. Bu durumdan yola çıkarak DeFillip ve arkadaşlarının BMT CTN 2203 çalışması geliştirilmiştir. Çalışmanın 1. bölümünde rüksilotinib dozu 5 mg veya 10 mg olarak belirlenmeye çalışılmış faz 3 kısmında ise takrolimus/ metotreksat/ rüksilotinib alan kolun PTCy/takrolimus/ MMF alan kol ile karşılaştırılması planlanmıştır. Önümüzdeki yıllarda sonuçlarının açıklanması beklenmektedir (18).

Alfa-1 antitripsin GVHH profilaksisinde yerini almakta olan bir başka ajandır. İnterlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör (TNF) ve interlökin 32 (IL-32) üzerinden etki göstererek T hücre aktivitesine, proliferasyonuna ve migrasyonuna etki eder. Akut GVHH'da, profilakside etkinliğini göstermek amacı ile NCT03805789 çalışması faz 2/3 çift kör, plasebo kontrollü çalışma olarak devam etmektedir. Çalışmanın 1. bölümünde alfa-1 antitripsinin doz belirlenmesi hedeflenmektedir. Faz - 3 kısmında ise çalışmanın plasebo kontrol kolu ile karşılaştırılması planlanmaktadır (19).

Vedolizumab insan monoklonal antikoru, alfa 4 beta 7 integrin inhibitörüdür. T hücre trafiğini ve dokularda yerleşimini engeller. Özellikle intestinal akut GVHH'nın önlenmesinde kullanılması hedeflenmektedir. Chen ve arkadaşlarının yayınladıkları faz 3 GRAPHITE çalışmasında alt gastrointestinal akut GVHH'nın vedolizumab alan kolda

daha az görüldüğü gösterilmiştir. Özellikle evre 3-4 GVHH riski azalır. Ayrıca alt gastrointestinal akut GVHH'sız sağkalım vedolizumab alan kolda %85 iken plasebo kolda %70'dir. Henüz FDA tarafından onaylanmayan umut verici ajandır (20).

Özetle, GVHH'dan korunmak için mevcut yaklaşımlar arasında çeşitli dozlarda PTCy kullanımı ve Abatacept kullanımı bulunmaktadır. Umud vadeden yöntemler ise Orca-T hücre tedavisi ve kalsinörin inhibitörleri ile metotreksat profilaksisine eklenen rüksilotinib tedavisi, vedolizumab ve alfa-1 antitripsin gibi yeni ajanlardır.

Kaynaklar

1. Verneris MR et al. HLA Mismatch Is Associated with Worse Outcomes after Unrelated Donor Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Cell Transplantation: An Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Oct;21(10):1783-9.
2. Bolaños-Meade J et al. BMT CTN 1703 Investigators. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis. *N Engl J Med*. 2023 Jun 22;388(25):2338-2348.
3. Shaffer BC et al. Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis Attenuates Disparity in Outcomes Between Use of Matched or Mismatched Unrelated Donors. *J Clin Oncol*. 2024 Oct;42(28):3277-3286.
4. Salas MQ et al. Cardiac events occurring after allogeneic hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. Study conducted on behalf of the GETH-TC. *Bone Marrow Transplant*. 2024 Dec;59(12):1694-1703.
5. LeMaistre FI et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Non-Myeloablative Conditioning and Post-Transplant Cyclophosphamide Prophylaxis in Patients with Reduced Systolic Function. *Transplant Cell Ther*. 2024 Feb;30(2):208.e1-208.e7.
6. Meyer T et al. Immunological reconstitution and infections after alloHCT - a comparison between post-transplantation cyclophosphamide, ATLG and non-ATLG based GvHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 2025 Mar;60(3):286-296.
7. NCT06490562. Low-dose Cyclophosphamide or CNI in the Prevention of Acute Graft-versus-host Disease After gDLI. National Library of Medicine (NIH), National Center for Biotechnology Information.
8. NCT05158608. Comparison of PT-Cy at a Dose of 25 mg/kg/Day and PT-Cy at a Dose of 50 mg/kg/Day in GVHD Prophylaxis. National Library of Medicine (NIH), National Center for Biotechnology Information.

9. NCT06705062. Study Comparing Reduced Versus Standard Dose Post-transplantation Cyclophosphamide in Combination with Post-engraftment Anti-thymoglobulin As Graft Versus Host Disease. National Library of Medicine (NIH), National Center for Biotechnology Information.
10. NCT05436418. The Lowest Effective Dose of Post-Transplantation Cyclophosphamide in Combination With Sirolimus and Mycophenolate Mofetil as Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis After Reduced Intensity Conditioning and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. National Library of Medicine (NIH), National Center for Biotechnology Information.
11. Watkins B et al. Phase II Trial of Costimulation Blockade With Abatacept for Prevention of Acute GVHD. *J Clin Oncol*. 2021 Jun 10;39(17):1865-1877.
12. Chen Y et al. Advances in graft-versus-host disease prevention strategies: latest updates from the 2022 ASH annual meeting. *Exp Hematol Oncol*. 2023 Jul 7;12(1):59.
13. Oliai CH. Observational Comparison of Overall Survival between Phase 1b Orca-T and Registry-Based Post-Transplant Cyclophosphamide Patients. The 66th ASH Annual Meeting Abstracts. *Blood* 144 (2024) 694-696
14. NCT05088356. Reduced Intensity Allogeneic HCT in Advanced Hematologic Malignancies w/T-Cell Depleted Graft. *ClinicalTrials.gov*.
15. NCT06551584. Phase I Trial for Patients w/Advanced Hematologic Malignancies Undergoing Allogeneic HCT. *ClinicalTrials.gov*.
16. Abedi et al. Allogeneic Transplantation: Acute And Chronic Gvhd And Immune Reconstitution Preliminary Safety and Ef Hematologic Malignancies. The 66th ASH Annual Meeting Abstracts Oral Abstracts 722.
17. Bleakley M et al. Naive T-Cell Depletion to Prevent Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol*. 2022 Apr 10;40(11):1174-1185.
18. DeFillipp Z et al. A Randomized, Multicenter, Phase III Trial of Tacrolimus/ Methotrexate/Ruxolitinib versus Post-Transplant Cyclophosphamide / Tacrolimus/ Mycophenolate Mofetil in Non-Myeloablative/Reduced Intensity Conditioning Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. (*ClinicalTrials.gov* as NCT # 06615050) BMT CTN Protocol 2203
19. Kovalenko I et al. Novel Pharmacological Treatment Options of Steroid-Refractory Graft-versus-Host Disease. *Adv Hematol*. 2023 Dec 6;2023:9949961.
20. Chen YB, Mohty M, Zeiser R, Teshima T, Jamy O, Maertens J, Purtill D, Chen J, Cao H, Rossiter G, Janssen J, Fløisand Y. Vedolizumab for the prevention of intestinal acute GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2024 Aug;30(8):2277-2287.

Düzenleyici T Hücre (Treg) İnfüzyonu Uygulamaları

Dr. Murat ELLİ

Medipol Üniversitesi, İstanbul

CD4⁺CD25⁺ yüksek (CD4⁺CD25^{high}) T hücreleri, kan dolaşımındaki CD4⁺ T hücrelerinin %5-10'unu oluşturur. Bu hücrelerin gelişimi ve fonksiyonu FoxP3 transkripsiyon faktörü tarafından kontrol edilir. FoxP3'teki genetik bozukluklar, insanlarda ve farelerde otoimmün ve inflamatuvar sendromlara yol açmaktadır.

Treg hücrelerinin birincil işlevi başlangıçta otoimmün hastalıkların öz toleransı koruyarak önlenmesi olarak tanımlanmıştır. Yıllar içinde, birkaç ek işlev gösterildi:

- (1) İmmünolojik öz toleransı kurarak ve koruyarak otoimmün hastalıkların önlenmesi
- (2) Alerji ve astımın baskılanması
- (3) Diyet antijenlerine karşı toleransın, yani oral toleransın indüklenmesi
- (4) Fetüse karşı maternal toleransın indüklenmesi
- (5) Patojen kaynaklı immünopatolojinin baskılanması
- (6) Bağışıklık tepkisinin efektör sınıfının düzenlenmesi.
- (7) Zayıf uyarılarla tetiklenen T hücresi aktivasyonunun baskılanması.
- (8) Etki eden Th hücreleri tarafından bağışıklık tepkisinin büyüklüğünün geri bildirim kontrolü.
- (9) Bağışıklık sistemi tarafından elimine edilmekten komensal bakterilerin korunması.
- (10) Gerçek yüksek afiniteli agonist ligandları tarafından uyarılan T hücrelerinin, yalnızca düşük afiniteli T hücresi reseptörü (TCR) ligandları ifade eden hücreleri öldürmesinin önlenmesi, örneğin T hücresini pozitif olarak seçen öz peptit-majör histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülü.

Treg hücreleri nasıl tanımlanır? Treg hücreleri için en yaygın kullanılan belirteçler şunlardır:

- CD25
- Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4 (CTLA-4) [
- Glukokortikoid uyarılı tümör nekroz faktörü reseptör ailesiyle ilişkili gen (GITR)
- Lenfosit aktivasyon geni-3 (LAG-3)
- CD127
- Forkhead/winged-helix transkripsiyon faktörü P3 (Foxp3)

Ne yazık ki, biriken kanıtlar yukarıda listelenen belirteçlerin kesinlikle Treg'e özgü olmadığını göstermektedir. **IL-2, T hücresi klonal genişlemesi için önemli olan bir T hücresi büyüme faktörüdür.** CTLA-4, aktivasyondan 2-3 gün sonra tüm CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinde yukarı düzenlenen T hücresi aktivasyonunun negatif bir düzenleyicisidir. Benzer

şekilde, GTR ve LAG-3 ekspresyonu T hücrelerini aktive edicidir. Tüm Treg belirteçleri (CD25, CTLA-4, GTR, CD127, LAG-3 ve Foxp3) genel T hücresi aktivasyon belirteçleri gibi görünmektedir. Ancak bu, mevcut Treg belirteçlerinin gerçek anlamda Treg'e özgü olmadığı ve bu nedenle Treg hücrelerini aktive edilmiş konvansiyonel Th hücrelerinden ayırt etmede güvenilir değildir. IL-7 reseptörünün (CD127) ekspresyonu, FoxP3 ve Treg baskılayıcı fonksiyonu ile ters orantılıdır. Bu nedenle, Treg hücreleri artık CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}FoxP3⁺ hücreler olarak tanımlanmaktadır.

Treg Hücrelerinin Doku Yenilenmesindeki Temel Rolü: Treg hücrelerinin doku onarım ve devamında bir diğer önemli yönü, çeşitli organlardaki kök hücre (SC) nişlerine fizyolojik ve patolojik koşullarda katkıda bulunmalarıdır. Kemik iliğinde, Treg hücrelerinin hematopoietik kök hücrelerin (HSC) uzun ömürleri için gerekli olan stabiliteyi koruduğu bulunmuştur (Hirata ve ark., 2018; Fujisaki ve ark., 2011). CXC-R4'ün silinmesi yoluyla Treg hücrelerinin kemik iliğine girişinin engellenmesi, HSC proliferasyonunu artırmış ve bu durum, Treg hücrelerine özgü ekzonükleotidaz CD39'un silinmesiyle yeniden oluşturulabilmiştir. CD39/CD73 aracılığıyla ekstraselüler ATP'nin yıkımı, Treg hücrelerine bağlı baskılanmanın bilinen bir katkı sağlayıcısı olsa da (Borsellino ve ark., 2007), adenosin reseptörü üzerinden gerçekleşen sinyal iletimi, HSC havuzunun korunmasını etkileyen yeni bir mekanizmayı temsil edebilir.

Güncel bir bilgi olarak Treg hücrelerinin bağırsak kök hücre (ISC) nişini destekleyici bir rolü tanımlanmıştır (Biton ve ark., 2018). ISC'lerin paneth hücreleri veya goblet hücreleri gibi özelleşmiş alt gruplara farklılaşması, doku hücre yapısında değişiklikler yoluyla çeşitli zorluklara özel tepkiler verilmesini ve böylece işlevsel gereksinimlere yanıt olarak organ fizyolojisinin değişmesini sağlar. Treg hücrelerinin yok edilmesi, hem doğrudan hem de dolaylı etkiler yoluyla Lgr5⁺ ISC havuzunun tükenmesine ve anormal enterosit farklılaşmasına yol açar. Bağırsaktaki IL-10'un baskın kaynağı olan Treg hücreleri, efektör T hücrelerini baskılayıp aynı zamanda ISC'nin kendini yenilemesini teşvik ederek epitel farklılaşmasını kontrol etme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle, doku bileşiminin düzenlenmesi, Treg hücrelerinin bağırsak fizyolo-

jisini etkilediği bir mekanizmayı temsil eder ve bu mekanizma, yüksek yenilenme hızına sahip diğer dokularda da işleyebilir. Düzenleyici sitokin IL-10'un organoid kültürlerinde ISC sıklığını doğrudan artırdığı gösterilmişken, IFN γ ve IL-13 gibi efektör T hücre sitokinleri, öncül hücre havuzunun belirli soy hatlarına yönelmesine neden olarak ISC'lerde eş zamanlı bir azalmaya yol açmıştır.

Treg hücreleri ayrıca bir diğer önemli bariyer organ olan derideki kök hücrelerle de ilişkilidir. Deri yerleşimli Treg hücreleri, tercihi olarak kıl foliküllerinde (HF) bulunur ve popülasyon dinamikleri, kıl büyüme döngüleriyle yüksek derecede korelasyon gösterir (Ali ve ark., 2017).

Preklinik modellerde, saflaştırılmış donör Treg terapötik uygulanması yoluyla graft-versus-host hastalığını (GVHD) toksik olmayan bir stratejiyle önlediği gösterilmiştir. Bu eşsiz hücreler, bağışıklık tepkilerini sınırlayarak kontrol etmeye yardımcı olur. Donör kaynaklı graffttaki Treg hücreleri, hayvan ve erken klinik çalışmalarda GVHD'yi azaltırken bağışıklık yeniden yapılandırılmasını iyileştirmiş ve graft-versus-tümör (GVT) etkilerini korumaktadır. Donör Treg hücreleri, haploidentik hematopoietik kök hücre nakli (HCT) ve genişletilmiş üçüncü taraf kordon kanı HCT'de test edilmiş ve belirgin bir GVHD azalması gözlemlenmiştir. Hem GVHD hem de GVT'yi tetikleyen konvansiyonel T hücrelerinin (Tcon) infüzyonundan 2-3 gün önce saf Treg infüzyonu yapıldığında GVHD önleme etkisi artmaktadır.

T-hücreleri içeren HSCT'de, GVHD profilaksisi ve tedavisi için kullanılan farmakolojik immünosupresyon spesifik değildir ve de kısmen başarılıdır. Daha da önemlisi, T-hücrelerinin indüklediği GVL etkisini zayıflatılabilir. Aslında, yüksek riskli AL hastalarında nüks hala tedavi başarısızlığının en önemli nedenidir. Donör regülatör T-hücrelerinin adoptif transferi, nakil sonrası farmakolojik immünosupresyonun hiç kullanılmamasına veya sınırlı düzeyde uygulanmasına olanak tanıyarak büyük miktarda donör konvansiyonel T-hücrelerinin infüzyonunu mümkün kılar. Bu strateji, pilot çalışmalarda lösemi relapsını ve kronik GVHD oranlarını azaltmaya yardımcı olurken, kabul edilebilir düzeyde akut GVHD insidansı ile sonuçlanmıştır (Martelli ve ark. 2014; Pierini ve ark. 2021). Bu umut verici yaklaşımın

doğrulanması için daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Regülatör T-hücrelerinin (Treg) adoptif transferi, GvHD (Graft-versus-Host Hastalığı) insidansını azaltmak için çeşitli araştırma grupları tarafından uygulanmıştır. CD4⁺CD25⁺ regülatör T-hücreleri, bir donör lökaferez ürününden 2 aşamalı manyetik seçim süreciyle seçilebilir: Önce CD19⁺ ve CD8⁺ hücrelerinin negatif seçimi, ardından CD25⁺ hücrelerinin pozitif seçimi yapılır. Bu durumda, elde edilen nihai ürün, yüksek oranda regülatör T-hücreleri ile zenginleştirilmiştir (Di Ianni ve ark. 2011). Donör regülatör T-hücreleri ayrıca FACS (Floresan Aktive Hücre Sıralama) yöntemi ile elde edilebilir ve farklı yaklaşımlar kullanılarak dış ortamda olarak çoğaltılabilir. Regülatör T-hücre ürününün saflığı ve infüzyon yöntemleri, kullanılan stratejilere bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Edinger ve Hofmann 2011; Mancusi ve ark. 2019). Genel olarak, GvHD'nin önlenmesi için regülatör T-hücrelerinin adoptif transferi, kilit çalışmalarda umut verici bir etkinlik göstermiştir (Brunstein ve ark. 2011; Brunstein ve ark. 2016; Meyer ve ark. 2019).

Treg'in sınıflandırılması ve adlandırılması standartlaştırılmıştır ve üç ana Treg popülasyonunu içerir:

(1) Timus kaynaklı Treg (tTreg), önceki adıyla doğal Treg, CD25⁺ Foxp3⁻ veya CD25⁻ Foxp3^{low} olarak karakterize edilen iki CD4 tek-pozitif progenitor alt kümesinden farklılaşır.

(2) Periferik olarak türetilen Treg (pTreg), bağırsakla ilişkili lenfoid dokular gibi periferik lenfoid dokularda, naif T hücrelerinin antijen uyarımı sonrasında indüklenir.

(3) İn vitro üretilen Treg (iTreg), IL-2 ve TGF β varlığında anti-CD3 ile uyarılan naif CD4⁺ T hücrelerinden türetilir.

Bu üç alt küme arasında ayırt edici tek bir belirteç olmamakla birlikte, Foxp3 ekspresyonu baskılayıcı işlevleri için temel öneme sahiptir.

Treg'in tanımlanması ve karakterizasyonu, efektör T hücrelerinin fenotipik ve transkripsiyonel özelliklerini kazanabilme yetenekleri nedeniyle karmaşıktır. Örneğin, bağırsakta bağışıklık yanıtlarını kontrol etmesi gereken Treg hücreleri, Foxp3 ve CD25'in yanı sıra ROR γ t ve CD196 (CCR6) eksprese ederken, visceral yağ dokusundaki

Treg hücreleri Foxp3 ve PPAR γ eksprese eder. Bu tür bir esneklik, IL-6, IL-1, TNF α ve IL-23 gibi sitokinler tarafından yönlendirilir ve Treg'in dokuya özgü kemotaktik sinyallere yanıt vermesini, aktif bölgeye göç etmesini ve ilgili bağışıklık yanıtını düzenlemesini sağlar.

Hastalık durumlarında Treg : Treg'in birçok farklı immünosupresif mekanizmayı kullandığı bildirilmektedir. Hücre temasıyla bağımlı baskılama, TIGIT, CD39, CD73 ve CD152 (CTLA-4) aracılığıyla veya granzim A ve B kullanarak hedef hücrelerin sitolizi ile gerçekleştirilebilir. Treg hücreleri aktive olduklarında IL-2 salgılamazlar ancak IL-10, TGF β ve IL-35 gibi immünmodülatör sitokinler salgılayabilirler. Ayrıca, mikroçevreden IL-2'nin uzaklaştırılması ve diğer metabolik bozulmalar, Treg'in bağışıklık yanıtlarını baskılamak için kullandığı mekanizmalar arasında yer almaktadır.

Bazı terapötik ilaçlar, otoimmün hastalıklarda ve greft-versus-host hastalığında (GVHD) Treg fonksiyonunu artırmak veya bazı kanserlerde Treg fonksiyonunu engellemek için Treg'i hedef alır. Örneğin, anti-TNF antikorlarının, romatoid artrit hastalarında Treg popülasyonunu artırdığı ve fonksiyonlarını stabilize ettiği gösterilmiştir. Düşük doz IL-2, Foxp3+ hücrelerde CD25 ekspresyonunu artırmış ve Treg popülasyonunu genişleterek GVHD, Hepatit C virüsüne bağlı vaskülit, tip 1 diyabet, alopesi areata ve sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi hastalıklarda umut verici etkiler göstermiştir. Ek olarak, otoimmün hastalıklarda Treg'i hedeflemek için anti-CD3 antikorları, anti-CD25 antikorları, IL-2/anti-IL-2 kompleksleri, anti-IL-6 reseptör antikorları ve CTLA-4:lg kullanımı araştırılmıştır. Terapötik kullanım için Treg'in ex vivo genişletilmesi ve stabilize edilmesi üzerine yöntemler de geliştirilmektedir.

Treg'ler ve İmmün Kontrol Noktası Molekülleri: Treg hücreleri, CTLA-4, PD-1, Tim-3, LAG-3 ve TIGIT gibi bir dizi immün kontrol noktası molekülünü eksprese eder. Bu moleküller, antijen sunan hücrelerdeki (APC) ligantlarıyla etkileşime geçerek pozitif veya negatif immün modülatör sinyaller iletir. Bu immün kontrol noktası moleküllerinden bazılarının, membrana bağlı formlarının proteolitik olarak parçalanması veya doğrudan çözünür formlar olarak eksprese edilmesiyle ortaya çıkan çözünür formları da tespit edilmiştir. Bu çözünür

formlar, antitümör aktiviteyi aktive edebilecek veya inhibe edebilecek fonksiyonel aktivitelere sahip olabilir. Çözünür immün kontrol noktası molekülleri, serum veya plazmada ölçülebilir ve bu ölçümler için *çoklu immün testler (multiplex immunoassays)* kullanılabilir.

FoxP3'ün, pro-inflamatuar genlerin ekspresyonunu doğrudan veya dolaylı olarak baskıladığı ve özellikle Treg hücreleri inflammatuar ortamlarda aktive olduğunda bu baskılanmış durumu koruduğu gösterilmiştir. Treg hücreleri yalnızca immünosupresif ve immünomodülatör roller üstlenmekle kalmaz, aynı zamanda doku onarımı ve homeostazına doğrudan katkıda bulunabilirler. Örneğin, beyaz yağ dokusundaki Treg hücreleri, transkripsiyon faktörü PPAR γ eksprese ederek bu metabolik organın işlevlerini IL-10 üretimi yoluyla düzenleyebilir. Kemik iliğindeki Treg hücreleri, CD73/CD39 aracılığıyla ATP'yi adenozeine dönüştürerek hematopoietik kök hücre nişinde durgunluğu sağlar. Yaralanmış kas, beyin ve akciğerdeki Treg hücreleri, büyüme faktörü amfirogulin (Areg) üretimi yoluyla doku yenilenmesini desteklerken, deri Treg hücreleri, Notch veya TGF- β reseptör sinyallemesini uyararak saç folikülü kök hücre nişini destekleyebilir ve epitel bariyerin yeniden oluşumunu teşvik edebilir.

Kemokin reseptörü CXCR4'ü eksprese eden Treg hücreleri, kemik iliğine yönelerek CXCR4 eksprese eden hematopoietik kök hücreler (HSC'ler) ve B hücreleri tarafından doldurulan nişlere ulaşır. Bu hareket, stromal hücreler tarafından üretilen CXCR4 ligandı CXCL12 tarafından yönlendirilir. Treg hücreleri tarafından sergilenen CD39 (ve farelerde CD73) enzimatik aktivitesi, ATP'yi adenozeine dönüştürür. Adenozin, purinerjik reseptörler üzerinde etki göstererek HSC'lerin durgunluğunu (quiescence) destekler. Transkripsiyon faktörü T-bet'i eksprese eden Treg hücreleri, kemokin reseptörü CXCR3 ekspresyonu kazanır. Bu sayede, CXCR3 eksprese eden Th1 ve aktif CD8 T hücreleriyle yakın mekânsal ilişki kurabilir. Bu süreç, CXCR3 ligandları CXCL9 ve CXCL10 tarafından yönlendirilir ve T-bet eksprese eden Treg hücreleri tarafından tip 1 immün yanıtların seçici baskılanmasını sağlar.

Tam HLA uyumlu donör bulunamayan yüksek riskli akut lösemi hastaları için uygulanabilir bir seçeneğe, haploidentik, yani nere-

deyse tüm hastalar için kolayca erişilebilir olan aile üyelerinden yapılan hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT)dir. (Blood. 2011;117(14):3921-3928). 1990'lı yıllara kadar, tam haplotip uyumsuz ve T hücreleri içeren nakiller başarısız oluyordu çünkü donör-alloreaktif T hücreleri, nakil sonrası immün baskılamaya rağmen ciddi greft-versus-host hastalığı (GVHD) insidansını artırıyordu. Bu alandaki atılım, in vitro olarak kapsamlı şekilde T hücrelerinden arındırılmış yüksek doz periferik kan hematopoietik progenitör hücrelerinin kullanılması ve ek olarak in vivo T hücre tükenmesine neden olan antitimosit globulin (ATG) içeren güçlü bir miyeloablatif hazırlık rejiminin uygulanmasıyla gerçekleşti. Bu yaklaşım, GVHD gelişmeksizin yüksek bir birincil tutunma oranı sağladı ve uzun vadede %40'tan fazla olaysız sağkalım ve mükemmel yaşam kalitesi ile sonuçlandı. Ancak, hem in vitro hem de in vivo T hücre tükenmesi, patojenlere karşı bağışıklık yanıtının yeniden kazanılmasını geciktirerek hayati tehlike oluşturan enfeksiyonların yüksek insidansına yol açtı.

Nakil sonrası bağışıklık sisteminin daha hızlı toparlanmasını sağlarken GVHD'yi tetiklememek için çeşitli stratejiler geliştirildi. Majör histouyumluluk kompleksi bariyerlerini aşan murin HSCT modellerinde, CD4⁺CD25⁺ Treg hücrelerinin ölümcül GVHD'yi baskıladığı ve konvansiyonel T hücreleri (Tcon) ile birlikte infüze edildiğinde nakil sonrası immün yeniden yapılanmayı desteklediği gösterilmiştir. Ancak, insan Treg hücrelerinin klinik kullanımındaki en büyük engel, periferik kanda düşük sayıda bulunmalarıdır. Bu potansiyel engeli aşmak için, ex vivo genişletilmiş poliklonal veya alıcıya özgü Treg hücreleri önerilmiş olsa da, daha çok doğal olarak oluşan Treg hücrelerinin kapalı ve otomatik bağışıklık seçimi yöntemini tercih edilmiştir. Bir çalışmada, insanlarda ilk kez, tam haplotip uyumsuz HSCT sırasında taze olarak izole edilen donör Treg hücrelerinin erken infüzyonunun, ardından Tcon infüzyonunun, GVHD'yi önlerken aynı zamanda Tcon aracılığıyla nakil sonrası immün yeniden yapılanmayı desteklediği bildirilmiştir.

Bu önemli çalışmada taze olarak saflaştırılmış CD4⁺CD25⁺ düzenleyici T hücreleri (Treg) ile yapılan adaptif immünoterapinin, HLA-haploidentik HSCT'de yüksek sayıda donör konvansiyonel T hücrelerinin (Tcon)

GVHD oluşturma potansiyelini dengelediğini ilk kez göstermektedir. Çarpıcı bir bulgu, 2×10^6 Treg infüzyonunu takiben 1×10^6 Tcon/kg (önceki çalışmalara kıyasla 2 log daha fazla) alan hastalarda GVHD gelişmemesidir. Dikkate değer bir nokta, nakil sonrası herhangi bir immünosupresyon uygulanmamış olmasıdır ve hazırlık rejiminin ATG yerine siklofosfamid içermesi nedeniyle ATG'ye bağlı efektör T hücrelerine yönelik lenfolitik bir etki olmamıştır. Ancak, 2×10^6 /kg Tcon infüzyonu yapılan 5 hastadan 2'sinde GVHD gelişmiştir. Bu nedenle, HLA-haploidentik transplantasyon bağlamında 1×10^6 /kg Tcon dozunun GVHD eşiği olduğu gösterilmiştir. İn vivo ortamda Treg sayısının da daha yüksek olabileceği düşünülmektedir. Zira, T hücrelerinden arındırılmış alıcının postkondisyon-

lama sırasında maruz kaldığı proinflamatuvar ortam, Treg hücrelerinin çoğalmasını teşvik edebilir ve Tcon infüzyonundan önceki 4 günlük süreçte bu hücrelerin sayısının artmasına neden olabilir.

Hayvan modellerinde olduğu gibi, hazırlık rejimi sonrası sonrası inflamatuvar ortamda Treg hücrelerinin alıcıya ait antijen sunan hücreler tarafından aktive edildiğini, alloreaktif T hücrelerini antijene özgü bir şekilde engellediğini ve alloreaktif olmayan T hücrelerinin genişlemesine izin vererek uzun vadeli bağışıklığı sağladığı iddia edilmiştir. Sonuçta: HLA-haploidentik transplantasyonda, konvansiyonel T hücreleri (Tcon) ile birlikte verilen donör kaynaklı düzenleyici T hücrelerinin (Treg), alıcıları graft-versus-host hastalığına (GVHD) karşı koruduğu bildirilmiştir.

Allo Akraba

Dr. Muzaffer KEKLİK

Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Bağışıklık sistemi tarafından HLA uyumsuzluklarının tanınması, allojenik hematopoietik kök hücre nakli için önemli bir engel teşkil eder. HLA özdeş kardeş donörler, bu nedenle, nakilde altın standarttır, ancak hastaların yalnızca %25-35'inde böyle bir donör vardır. Kalan grup için alternatif kök hücre kaynakları; akraba dışı donör, haploidentik donör veya kordon kanıdır.

Allojenik kök hücre naklinde uygun donör seçimi kilit noktalardan biridir, çünkü gelişebilecek Graft versus Host Hastalığı (GVHH) ve/veya graft reddinin mortalite üzerine etkisi büyüktür. GVHH, primer olarak alıcı ile verici arasındaki doku uyumunun derecesi ile alakalı olup, nakil sonrası erken ve geç dönemde hastaların yaşam süresi ve kalitesini etkileyen en önemli faktör durumundadır. HLA uyumsuz nakillerde GVHH ve nakil mortalitesi yüksek olduğundan dolayı istenen en uygun donör; HLA tam uyumlu kardeşdir. Ancak, tam uyumlu nakillerde bile hastaların yarısında akut/kronik GVHH görülmektedir. Tam uyumlu kardeş verici bulunmadığı durumda mümkünse tam uyumlu akraba dışı verici tercih edilmelidir. Kardeş tercihinde en azından 8/8, akraba dışında ise 10/10 HLA uyumu aranır. HLA tam uyumlu verici yokluğunda alternatif donör kaynakları; HLA bir antijen/alel uyumsuz kardeş veya akraba dışı, haploidentik verici ile göbek kordon kanı şeklinde sıralanabilir. Haplo verici; en az bir tam haplotipi alıcı ile paylaşan birinci derece akraba verici ($\geq 4/8$ uyumlu) olarak tanımlanır. Bu gruba da birinci derece akrabalar girer; anne, baba, çocuk veya kardeş.

Aile içi donör taramalarında, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 ve HLDQB1 eşleşmesi istenirken, diğer akraba taramalarında ayrıca HLA-DPB1 de değerlendirilmelidir. Güncel bilgilerimize göre, öncelikle hastanın kardeşi, anne ve babası olmak üzere HLA uyumlu birinci derece akrabaları donör olabilir. Duruma göre, hastanın varsa tek yumurta ikizi, hasta ile aynı anne-babadan olan ve aynı HLA sınıfı I-II antijen/alellerine sahip öz kardeşleri yanı sıra yakın akraba evliliği öyküsü olanlarda ikinci derece akrabalar da uyumlu bulunursa donör olabilir.

Donör seçimini hastalığın türü ve naklin aciliyeti belirler. Tanı konmasını takiben ilk 3 ayda nakil yapılması hedeflenen olgularda akraba yanı sıra akraba dışı donör taramasına da hemen başlanmalıdır. Diğer taraftan, multipar kadınların tercih edilmemesi, erkek alıcı için erkek donör seçilmesi, alıcı ve vericinin CMV serolojisinin de göz önünde bulundurulması önerilir. CMV negatif alıcı için ideal olarak CMV negatif verici kullanılmalıdır. CMV pozitif alıcı için CMV pozitif veya negatif verici kullanılabilir. Ayrıca, başarılı bir nakil için ABO uyumu gerekli değilse de ABO uyumsuzluğunun bazı komplikasyonlara yol açabildiği de bir gerçektir. Literatürde majör uyumsuzlukta gecikmiş nötrofil, trombosit, eritrosit engraftmanı görülebildiği, majör veya minör uyumsuz olgularda grade III-IV akut GVHH'nin daha fazla oranda tespit edildiği, hatta nakil ilişkili mortalitenin arttığı da bildirilmiştir. Bir diğer konu donör ağırlığı olup, CD34+ miktarı donör kilosu ile doğru orantılıdır. Hasta ile donör arasında fazla kilo farkı olması önemli olabilir. Kemik iliği toplanması durumunda vericiden en fazla toplanacak kemik iliği miktarı 20 mL/kg'dır. Bu nedenle alıcı kilosu vericiden belirgin olarak fazlaysa periferik kök hücre tercih edilebilir. Nakilde zaman zaman gündeme gelen bir konu da Öldürücü hücre immünoglobulin benzeri reseptör (KIR) durumu olup, bu

reseptör doğal öldürücü hücreler (NK) üzerinde sunulur ve graft sitotoksik etkisinde rol oynar. Fakat uygun verici belirlemede her zaman bakılması önerilen bir durum değildir.

Nakilde donör yaşının genç olması da bir tercih sebebidir. Yaşla birlikte CD34 + kalitesi azalabilir. Yaşlı donörlerde komorbidite varlığı bağış sırasında sorun oluşturabilir. Yaşlı donörlerden yapılan nakillerde GVHH oranında artış olabilir ve bu durum, yaşla birlikte T hücre popülasyonlarında meydana gelen değişiklikten kaynaklanıyor olabilir. Yaşa bağlı ilerleyen timus involüsyonunun, T hücre proliferasyonunda düşüşe ve naif T hücre popülasyonunda ve hafıza T artışının nedeni olabilir. Mevcut kanıtlar, "daha genç" (<35 yaş) donörlerin HLA uyumsuzluğunun olumsuz etkilerini azaltabileceğini göstermektedir. Özellikle yaşlı hastalarda, donör olan kardeşin de büyük olasılıkla yaşlı olması durumunda, "daha yaşlı" (≥50 yaş) bir tam uyumlu akraba donör mü yoksa daha genç bir alternatif donör mü kullanılmalıdır sorusu hala gündemi meşgul etmektedir. Literatürdeki standart bilgi, nispeten yaşlı tam uyumlu kardeş donörün daha genç olan akraba dışı donöre tercih edilmesi gerektiği şeklindedir. Öte yandan son dönemde artan bazı çalışmalar, daha genç HLA uyumlu akraba olmayan bir donör ile nakilde yaşlı akraba donöre kıyasla benzer veya daha iyi sonuçlar elde edildiğini gösterse de sağkalım avantajı sağladığı söylenemez. Daha genç haploidentik bir donörün yaşlı tam uyumlu akraba donöre kıyasla potansiyel faydaları konusunda da bilgiler henüz net değildir. Özetle, olabildiğince genç donörler tercih edilmelidir. Fakat donör için belirlenmiş bir yaş üst sınırı yoktur. Merkezlerde genelde akraba donör olarak 65 yaş üstü olanlar kabul edilmemektedir. 2017'de akraba donörlerin bağış sürecindeki yaşam kalitesini araştırmaya yönelik bir donör güvenliği çalışmasında, 18 ila 60 yaş aralığındaki 60 periferik kan kök hücre donörü ve 60 yaş üzeri 104 donörden, bağıştan önce ve bağıştan 4 hafta ile 1 yıl sonra anket yoluyla elde edilen veriler, 18 ila 60 yaş aralığındaki 60 periferik kan kök hücre donörü ve 60 yaş üzeri 104 donörden, bağıştan önce ve bağıştan 4 hafta ile 1 yıl sonra elde edilen veriler, fiziksel olarak normale dönme yüzdesinde veya bağışçıların kendilerini tamamen iyi hissetmeleri için gereken gün sayısında gruplara arasın-

da önemli bir fark olmadığını göstermiştir. Elde edilen sonuçlarla, donörlerin 76 yaşına kadar güvenle bağış yapabileceği, bağıştan sonra 1 yıla kadar yaşam kalitesinde herhangi bir sorun olmadığı bildirilmiştir. Diğer taraftan, donör yaşı, akraba dışı nakillerde önemli gözükürken, tam uyumlu kardeş donör seçimi noktasında çalışılması zor bir konudur çünkü genel olarak kardeşlerin yaşı aynı dekad içindedir. Peki, hastadan yaklaşık 2-3 dekad daha genç olma olasılığı olan çocuğunu donör olarak seçmenin potansiyel bir avantajı var mıdır? 2018'de yayınlanan bir çalışmada, donörün yaşından ziyade hastanın yaşı (≥55 yıl) daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Yine de, nispeten haplo nakil sayısı az olduğundan, bu yönde çalışmaların artması bilgilerin netleşmesine olanak sağlayacaktır.

Literatüre göre, başarılı bir nakil için halen tam uyumlu akraba donör ideal kabul edilmektedir. 2018'de yayınlanan bir çalışmada, Salvatore ve arkadaşları, 2007-2015 yıllarında ilk tam remisyonda olan akut miyeloid lösemili yetişkinler için haploidentik akraba (n=185) veya HLA tam uyumlu kardeşten (MSD)(n=2469) yapılan nakil sonuçlarını karşılaştırmıştır. Çok değişkenli analizde; orta riskli sitogenetiğe sahip hastalar için haplo nakil sonrası MSD'ye göre lösemisiz sağkalım, toplam sağkalım, GVH-H'siz ve relapsız sağkalımın daha düşük, GVHH ile relaps dışı mortalitenin (NRM) daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca, haplo grubunda derece II-IV akut GVHH'nin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Öte yandan, yüksek riskli sitogenetiğe sahip hastalarda ise, haplo nakilden sonra lösemisiz sağkalım, toplam sağkalım ile GVHH'siz ve relapsız sağkalım anlamında fark bulunmadığını, hatta yüksek riskli grupta haplo yapılanlarda nüksün ılımlı şekilde düşük saptandığını bildirmişlerdir. Bu veriler temel bir soruyu gündeme getirmektedir: haploidentik bir akrabayı MSD yerine ne zaman seçmeliyiz? MSD tıbbi olarak uygun değilse veya bağış yapmaya isteksizse, haplo nakil, bağışçının bulunabilirliğinin kolaylığı ve nakil aciliyetine bağlı olarak tercih edilebilir.

2024'te Blood Advances'de yayınlanan bir çalışmada, her ikisi de PTCy alan haplo (n = 1052) ile MSD (n = 400) nakil sonuçları kıyaslanmıştır. Çok değişkenli analizde, haplo grup MSD grubuyla benzer genel sağkalım, NRM oranı ve nüks oranına sahip

bulunmuştur. Daha genç donör yaşı, daha iyi bir toplam sağkalımın önemli bir öngörücüsü olarak bildirilmiştir. Daha sonra, daha genç haplo (donör yaşı <35 yıl, n = 347) ile daha yaşlı alıcılardaki (hasta yaşı ≥50 yıl) "daha yaşlı" MSD'nin (donör yaşı ≥50 yıl, n = 143) sonuçları doğrudan karşılaştırılmıştır. Daha genç haplo donörlerle sahip hastaların toplam sağkalım oranı daha yaşlı MSD grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, daha genç DRB1 uyumsuz haplo donörlerle sahip hastalarda daha yaşlı MSD'lere kıyasla nüks riskinin önemli ölçüde daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlarla, yaşlı hastalar arasında, daha genç bir haplo donörün, daha yaşlı bir MSD'ye göre avantajlı olabileceği fikri oluşmuştur. Aslında, daha genç akraba dışı donör ile yapılan nakilde, daha yaşlı MSD'ye kıyasla daha yüksek GVHH ve NRM riski olduğu bilgisi kuvvetlidir. Ancak, MSD ile de daha yüksek bir nüks, benzer toplam sağkalım oranları söz konusudur. Dahası, "daha genç" akraba dışı nakillerde gözlemlenen yüksek NRM riski, kullanımı giderek artan PTCy katkısıyla azalmıştır.

2018'de yapılan bir başka çalışmada, 60 Yaş Üstü AML Hastalarında MSD (n=31), Akraba dışı (n=30) ve Haplo (n=33) nakil sonuçları karşılaştırılmıştır. Derece III-IV akut GVHH ve orta-şiddetli kronik GVHH'nin akraba dışı nakilde daha çok görüldüğü bildirilmiştir. İki yıllık relaps ve NRM, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım ile GVHD ve nüksüz sağkalım anlamında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma sonunda, 60 yaş üzeri AML hastalarında haplo naklin MSD veya akraba dışı ile nakilden daha az etkili olmadığı ve tam uyumlu donör bulunmamasının AML tedavisinde önemli yeri olan allo-nakil uygulamasını sınırlamaması gerektiği vurgulanmıştır.

JAMA Oncology 2022'de yayınlanan bir çalışmada, 50 yaş ve üzeri 1761 myelodisplastik sendromlu hastaya allojenik nakil için genç (35 yaş ve altı) akraba dışı tam uyumlu donör (n=1115) ile yaşlı (50 yaş ve üzeri) MSD (n=646) tercihi durumunda elde edilen sonuçlar 48 aylık takip sonrası değerlendirilmiş, genç akraba dışı donörle nakil sonucunda yaşlı akrabayla nakle göre daha yüksek hastalısız sağ kalım ve daha düşük nüks oranı bulunduğu bildirilmiştir. Genel sağ kalım oranı bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Yaşlı akraba ile

nakil grubunda ise nüksüz ölüm ve GVHH riski daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, nüksü en aza indirmenin çok önemli olduğu miyelodisplastik sendrom için donör seçimi algoritmasında daha genç akraba dışı donör kullanımının dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Tüm bu veriler doğrultusunda, hematopoietik hücre nakli için uygun donör seçimini en iyi şekilde nasıl yönetebiliriz? Randomize çalışma yapılması altın standart olarak söylenir ancak uygulaması zordur. Örneğin donörlerin randomizasyonu için hastanın aynı dönemde hem HLA uyumlu bir kardeşe hem de haplo bir akrabaya sahip olması gerekir. Bu durum kendi başına sınırlayıcıdır, çünkü her hasta dengeli sayıda HLA uyumlu bir kardeş ve haploidentik akrabaya sahip olamaz. Diğer taraftan, hekimlerin donör seçiminde ve randomizasyon anlamında planlanacak çalışmalara gönüllü olması gerekir. Tercih edilecek nakil ve yapılacak çalışmalar konusunda süre ve maliyet analizi de önemlidir. Bu durumda tam uyumlu kardeşin en uygun seçenek olduğu, yoksa haploidentik bir akrabanın da uygun bir alternatif olduğu söylenebilir.

Kaynaklar

1. Salvatore D, Labopin M, Ruggeri A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical versus matched sibling donor in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission with intermediate or high-risk cytogenetics: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2018;103(8): 1317-1328.
2. Mary Eapen. Is a matched sibling the ideal donor for hematopoietic cell transplant? *Haematologica* | 2018; 103(8) doi:10.3324/haematol.2018.196980
3. Robinson TM, Fuchs EJ, Zhang MJ, et al. Related donor transplants: has posttransplant cyclophosphamide nullified the detrimental effect of HLA mismatch? *Blood Adv*. 2018;2(11):1180-1186.
4. Eva Karam, Justin Laporte, Scott R. Solomon, et al. Who Is a Better Donor for Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Young HLA-Mismatched Haploidentical Relative or an Older Fully HLA-Matched Sibling or Unrelated Donor? *Biol Blood Marrow Transplant* 25 (2019) 2054-2060
5. Rohtesh S Mehta, Jeremy Ramdial, et al. Haploidentical vs HLA-matched sibling donor HCT with PTCy prophylaxis: HLA factors and donor age considerations. *Blood adv*. 2024 Oct 22;8(20):5306-5314. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013853
6. McCurdy SR, Zhang MJ, St. Martin A, et al. Effect of donor characteristics on haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv*. 2018;2(3):299-307.
7. Raynier Devillier, Faezeh Legrand, et al. HLA-Matched Sibling versus Unrelated versus Haploidentical Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Donor Comparison. *Biol Blood Marrow Transplant* 24 (2018) 1449-14544
8. Galen E Switzer, Jessica Bruce, et al. Health-Related Quality of Life among Older Related Hematopoietic Stem Cell Donors (>60 Years) Is Equivalent to That of Younger Related Donors (18 to 60 Years): A Related Donor Safety Study.
9. *Biol blood marrow transplant* 2017 (23) 165-171

Pediyatrik Kemik İliği Nakli Sonrasında Ortaya Çıkan Non-İnfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonlar

Dr. Müge GÜNDOĞDU

Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul

Nakil sonrası ortaya çıkan pulmoner komplikasyonlar erken ve geç olmak üzere 2 gruba ayrılır. Erken olanlar genelde ilk 100 gün içinde olan komplikasyonlar, geç olanlar ise 100 günden sonra ortaya çıkan komplikasyonlardır.

Pulmoner ödem, idiyopatik pnomoni sendromu, diffüz alveolar hemoraji, radyasyon pnomonisi, akut GVHH, plevral effüzyon, tromboemboli ve mediastinal amfizemdir. Kronik GVHH, Bronşiolitis obliterans, radyasyon pnomonisi, sekonder alveolar proteinosis geç pulmoner komplikasyonlardır.

Erken dönemde en sık görülen pulmoner komplikasyon, pulmoner ödemdir. Agresif hidrasyon, kan transfüzyonları, sepsis, total parenteral nutrisyon, veno-okklüzif hastalık, kemoterapi ajanlarına sekonder ortaya çıkan kardiyak ve renal yetersizlik, total vücut ısınması gibi nedenler pulmoner ödeme yol açabilmektedir. Engrafman sendromu, hiperakut GVHH veya akut GVHH gibi durumlar da diğer solunum sıkıntısı yaratıp solunum desteği gerektiren durumlardır.

Graft-versus-host hastalığı (GVHH), akut ve kronik formunda pulmoner şikayetlere neden olabilir. Akut formda pulmoner komplikasyonlar nadir olsa da kronik formda %20-45 oranında görülebilmektedir. Dispne, uzamış ekspiryum, non-produktif öksürük ve dinleme ile krepitan rallerin duyulması en sık karşılaşılan tablodur. Solunum fonksiyon testlerinde vital kapasitede azalma dikkat çekicidir. Tedavide steroide yanıt önemlidir. Yanıtsız olgularda siklosporin, azotioprin ve talidomid gibi ilaçlar kullanılmaktadır.

Bronşiolitis obliterans (BO), küçük hava yollarını etkileyen obstrüktif bir hava yolu hastalığıdır. Görülme sıklığı %2-14 arasında değişmektedir. Düşük immunglobulin G düzeyi ve kronik GVHH görülme sıklığını arttırmaktadır. Viral enfeksiyonlar, otoimmün süreçler ve GVHH küçük hava yollarına hasar vererek bu tabloya yol açar. Sistemik ve inhaler steroid tedavisi tedavinin yapı taşıdır. BO, kemik iliği naklinin uzun dönem başarısını düşüren bir tablodur. Nakilden sonraki 3 yılda BO'lu hastalarda mortalite oranı %65 civarındadır.

Kaynaklar

1. Khurshid I, Anderson LC. Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. Postgrad Med J. 2002;78:257-262.
2. Yamasuji-maeda Y, Nishimori H, et al. Prevention of non-infectious pulmonary complications after intra-bone marrow stem cell transplantation in mice. PLOS One. 2022.
3. Wah TM, Moss HA, Robertson RJH et al. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. The British Journal of Radiology. 2003;76:373-379

Recent Advances in the Management of Chronic GvHD

Dr. Nicolaus Kröger

University Medical Center, Germany

Chronic Graft-versus-Host Disease (cGvHD) remains a major late complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT), resulting in a significant morbidity and also mortality burden for long-term survivors. The incidence of cGvHD is about 30% to 50% of all patients undergoing allogeneic stem cell transplantation, depending on the GVHD prophylaxis, donor type, age of the recipient, prior acute GvHD and stem cell source. A lower cGvHD incidence has been reported in randomized trials by using Anti-T Lymphocyte Globulin (ATG) or post-transplant Cyclophosphamide (PTCy) as GvHD prophylaxis. There has been significant basic research activity and interest in cGvHD over the last years. Chronic GvHD arises from activation of B cells and plasma cells, naïve T cell differentiation into T helper cells, Th17 cytotoxic cells, T regulatory cell dysfunction and loss of controlling autoreactive immune cells and macrophages which lead to fibroblast activation and ultimately to organ fibrosis. This multisystem allo- and auto-immune disease with heterogeneous and different organ manifestations, which includes skin, mouth, eyes, liver, nails, genital tract, GI tract, joints, fascia, hair and lymphohematopoietic system is now better characterized through the National Institutes of Health (NIH) cGvHD Consensus Conference diagnostic, staging and response criteria developed in 2005 and later updated in 2014. Moreover, the European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and European Leukaemia Networking group published recommendations on the management of GvHD in 2014 and updated in 2020 and in 2024. There are still of issues in addressing challenges posed by cGvHD to clinicians and academic researchers. In November 2020, the 3rd NIH cGvHD Consensus Conference addressed gaps and needs for future cGvHD research, especially regarding prevention, early diagnosis, preemptive therapy, and treatment, including highly morbid forms of cGvHD. Because improvements of transplantation techniques allowed an increased number of patients to undergo alloHSCT and resulted in longer survival, some expect that the number of cases of cGvHD will become even higher in the years to come. However, other authors have reported decreased incidence of cGvHD mostly due to better cGvHD prophylaxis

Treatment of cGvHD often involves prolonged use of systemic immunosuppression by steroids which is still the standard of care for first line treatment in chronic GvHD. However, steroid use is associated with impaired quality-of-life, high morbidity, and late mortality. The focus of research of new cGvHD therapies has shifted from the use of corticosteroids towards agents that target specific pathways relevant to the cGvHD pathophysiology, which led to the FDA approval of four drugs for the treatment of cGvHD in the second-line setting and beyond: ibrutinib, ruxolitinib, belumosudil, and the most recently axatilimab, with also several other treatment and prevention options available. Belumosudil, a selective ROCK2 (Rho-associated coiled-coil kinase 2) inhibitor, has emerged as a promising treatment option for refractory cGvHD. It targets two key aspects of cGvHD pathogenesis: (1) immune modulation, by suppressing T-helper 17-driven inflammation through signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) inhibition while enhancing regulatory T cell (Treg) function via STAT5 activation, and (2) antifibrotic activity, by blocking tumor growth factor- β (TGF- β) signaling, thereby preventing myofibroblast differentiation and

collagen deposition. A large phase 2 study investigating 200mg once or twice daily resulted in best overall response rate of 74% and 77% , respectively, which led to the approval of the drug (200mg) after failure of at least 2 lines of therapy.

Ibrutinib inhibits Bruton tyrosine kinase, which is mainly expressed on B cells which is considered to be a central part in the pathogenesis of cGvHD. Ibrutinib was approved after failure of ≥ 1 lines of systemic therapy for cGvHD based on a phase 1b/2 study with overall best response of 67% including 21% complete remission. However, a subsequent phase III randomized study comparing steroid plus ibrutinib vs prednisone plus placebo as first line therapy for cGvHD failed to show any benefit for the combination.

Ruxolitinib, a JAK1/2 inhibitor reduces signaling of multiple cytokines receptors which inhibits JAK/STAT pathway. In a multicenter phase 3 study comparing ruxolitinib to best available therapy in steroid resistant chronic GvHD, resulted in a better overall and complete remission rate at day 28 and 56 in comparison to best available therapy, which led to the approval of the drug after failure to 1 or 2 lines of therapy.

Axatilimab is an anti-colony stimulating factor-1 receptor monoclonal antibody which deplete macrophages and exert activity against cGvHD. A phase II study investigating 3 different doses in patients with refractory cGvHD reported highest overall response rate of 74% for lowest dose (0.3mg/kg once every two weeks) which led to the approval of the drug by FDA after at least 2 prior lines of therapy for cGvHD.

Despite the increasing options to treat patients with cGvHD and the different mode of action of the recently approved new drugs, it is still unclear which organ manifestation will benefit more from one or the other drug. In addition, the majority still will experience no response or loss of response during treatment and combination approaches will be a new field of clinical investigations.

References

- Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen EW, et al. Response Criteria Working Group. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:252-66
- Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, Horowitz MM, Koreth J, Vogelsang GB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1343-59.
- Penack O, Marchetti M, Aljurj M, Arat M, Bonifazi F, Duarte RF, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2024;11(2):e147-e159
- Holtan SG, Hamadani M, Wu J, et al. Post-Transplant Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil As the New Standard for Graft-Versus-Host Disease (GVHD) Prophylaxis in Reduced Intensity Conditioning: Results from Phase III BMT CTN 1703. *Blood* 2022; 140: 14-6.
- Kröger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):43-53
- Wolff D, Cutler C, Lee SJ, Pusic I, Bittencourt H, White J, et al. Axatilimab in Recurrent or Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2024 Sep 19;391(11):1002-1014.
- Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood* 2021;138(22):2278-2289.
- Pusic I, Lee C, Veeraputhiran M, Minor C, DiPersio JF. Belumosudil and ruxolitinib combination for treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2024;59(2):282-284.
- Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2021; 385(3): 228-38.
- Waller EK, Miklos D, Cutler C, et al. Ibrutinib for Chronic Graft-versus-Host Disease After Failure of Prior Therapy: 1-Year Update of a Phase 1b/2 Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2019; 25(10): 2002-7.

Mikrobiyotanın HKHN Başarısı Üzerine Etkileri ve Mikrobiyota Değişirse HKHN Başarısı Değişir mi?

Dr. Nilgün EROĞLU

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara

Peri-transplantasyon döneminde; hazırlama rejimi, diyet değişiklikleri, antibiyotik maruziyeti, bağırsak mikrobiyotasını bozar. Erken posttransplant dönemde bakteriyel florada özellikle, anerobik etkenlerden olan Bacteroides, Clostridium ve Bifidobacterium'un azalması, Enterokok, Streptokok, ve Proteobacterielerin artışı, hastalarda artmış nakil ilişkili mortalite, graft versus host hastalığı (GVHH) ve azalmış over all survival (OS) ile ilişkilendirilmiştir¹.

Hematolojik malignite hastalarında hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sırasında bağırsak mikrobiyotası ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimin fizyopatolojisi mikrobiyota disbiyozu ile nakil ilişkisini açıklamaktadır. Sağlıklı pre-HKHN mikrobiyotasına sahip bir hastada, lamina propriada bulunan plazma hücreleri bağırsak lümenine IgA salgılar. Mikrobiyota tarafından aktive edilen dendritik hücreler daha sonra lenf düğümlerine göç eder ve naif CD4+ T hücrelerini düzenleyici veya proinflamatuvar T hücrelerine (özellikle Treg'ler veya Th17 hücreleri) dönüştürür. Bağırsak homeostazının sürdürülmesi, anti- ve proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin IL-10, TGFβ ve IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, IFNγ) arasındaki hassas denge ile sağlanır. Yüksek doz kemoterapi, radyoterapi, antimikrobiyal profilaksi ve semptomatik tedavi (PPI, laksatifler) içeren hazırlama rejimi, HKHN öncesi bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini bozarak büyük bir pro-inflamatuvar bağışıklık tepkisine (sitokin fırtınası) ve mukozite yol açar. Hasarlı epitelyum ürik asit ve adenosin trifosfat (ATP) salgılayarak antijen sunan hücreleri (APC'ler) aktive eder ve bu da pro-inflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açar. Transplantasyon sonrası erken dönemde, nötropeni ve mukozal bariyer hasarının varlığı hastaları ciddi enfeksiyöz komplikasyonlara ve sepsise yatkın hale getirir. Lümenal bakterilerin translokasyonu, patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP'ler) yoluyla APC'leri aktive ederek donör T hücresi aktivasyonuna ve akut GvHH'yi (aGvHH) ağırlaştıran pro-inflamatuvar sitokinlerin (IL-22, IL-17, IL-23) salınmasına yol açar. Özellikle, çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmalar ile bakteriyemi, allo-HKHN alıcılarında hem mortalite hem de GvHH insidansında artışla ilişkilidir. HKHN sonrası erken dönemde geniş spektrumlu antibiyotikler, nötropenik hastalarda transmigrasyona uğramış bakteri sayısını azaltabilir, ancak uzun vadeli uygulama, mikrobiyal çeşitlilikteki dikkate değer değişim ve dirençli patojen seçimi riski nedeniyle olumsuz etkilere yol açar².

Mikrobiyotanın HKHN üzerindeki etkileri birkaç başlık altında toplanabilir:

1. Mikrobiyota ve Engraftman

Yüksek mikrobiyal çeşitlilik daha hızlı engraftman ve daha hızlı nötrofil engraftmanı ile ilişkili Bacteroides ve Firmicutes gibi yararlı bakteriler tarafından kısa zincirli yağ asitleri (SCFA)'ların üretimi ile sağlanır³.

2. Mikrobiyota ve Enfeksiyon

Sağlıklı bireyler, ağırlıklı olarak Firmicutes ve Bacteroidetes filumlarının üyeleri ile Proteobacteria, Actinobacteria, Verrucomicrobia ve Fusobacteria popülasyonlarından oluşan çeşitli bir bağırsak bakteri florasına sahiptir. Allo-HKHN sırasında, bağırsak florasının çeşitliliği önemli ölçüde azalır.

Bağırsak mikrobiyotası, patojen translokasyonu önleyen mukus ve sıkı bağlantı proteinlerinin üretimini teşvik ederek bağırsak mukozasının bütünlüğünü korur. Disbiyoz bu bariyeri zayıflatır, bakterilerin ve endotoksinlerin kan dolaşımına girmesine ve enfeksiyonlara neden olmasına izin verir¹.

Enterokok gibi belirli patojenlerin HKHN alıcılarında olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmalar, Enterokok'un bağırsak hakimiyetinin kan dolaşımı enfeksiyonları ve şiddetli GVHH riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir⁴. Enfeksiyonları önlemek ve nakil sonuçlarını iyileştirmek için dengeli bir bağırsak mikrobiyomunun sürdürülmesinin önemi vurgulanmaktadır. Bağırsak mikrobiyomu HKHN alıcılarını enfeksiyonlardan korumada hayati bir rol oynar. Disbiyoz bu koruyucu bariyeri tehlikeye atarak enfeksiyon riskinin artmasına neden olur. Antibiyotiklerin, diyet müdahalelerinin, probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin potansiyel olarak dışkı mikrobiyotası naklinin akıllıca kullanımı gibi sağlıklı bir mikrobiyomu koruma stratejileri, HKHN hastalarında enfeksiyonla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabilir. Allo-HKHN'de, profilaktik antibiyotiklerin eş zamanlı kullanımı ve febril nötropenin (FN) antibiyotik tedavisi mikrobiyal çeşitliliği etkiler ve bu da enfeksiyonlara duyarlılığı artırır. Sağlıklı bir birey genellikle 1.000 civarında farklı mikrobiyota türüne sahipken, özellikle tek bir Proteobacteria türü olan Enterokok veya Streptokok tarafından bağırsak florasının baskın olduğu, allo-HKHN'den sonra sıklıkla gözlemlenir.

3. Mikrobiyota ve Antibiyoterapi

Vankomisin veya metronidazol kullanımı, mikrobiyotada Enterokok'un baskın olması ile ilişkilidir. Florokinolon antibiyotiklere (siprofloksasin veya levofloksasin) maruz kalma, Proteobacteria hakimiyeti riskini azaltır. Enterobacteriaceae ve Proteobacteria grubundan diğer Gram-negatif bakteriler, artan mortalite oranıyla ilişkilendirilmiştir ve Gammaproteobacteria tarafından bağırsak hakimiyeti, tek merkezli bir gözlemsel çalışmada, allo-HKHN'den sonra akciğer komplikasyonlarının (enfeksiyonlar dahil) önemli bir öngörücüsü olarak tanımlanmıştır.

Penisilin ve karbapenem gibi geniş spektrumlu antibiyotikler; intestinal GVHH için bağımsız risk faktörleridir⁵. Yedi günden uzun süre karbapenem kullanımı intestinal GVHH riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Gastrointestinal (GI) GVHH insidansı, dördüncü nesil sefalosporin ile tedavi edilen hastalarda da belirgin şekilde artmıştır. Dar spektrumlu antibiyotik olan rifaximin, intestinal mikrobiyal çeşitliliği korumaya yardımcı olur, enterokok proliferasyonunu azaltır ve idrar 3-indolil sülfat konsantrasyonunu artırır. Bu nedenle, GVHH'nı ve transplantasyonla ilişkili mortaliteyi azaltabilir ve genel sağkalımı artırabilir. Vankomisinin intestinal mikrobiyal çeşitliliği etkilediği ileri sürülmektedir; ancak, GI GVHH riskini veya hastalığın tekrarını artırmaz. Allo-HKHN alıcılarında Clostridium difficile enfeksiyonunu önleyebilir. Allo-HKHN için imipenem-silastatin, piperasilin-tazobaktam, tikarsilin, meropenem, klindamisin ve metronidazol gibi anaerobik antibiyotiklerin kullanımı bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini önemli ölçüde azaltabilir ve bağırsak GVHH ile ilişkili mortalite oranını artırabilir. Imipenem silastatin, bağırsak mukus tabakasını bozarak, mukus parçalamaya yeteneğine sahip simbiyotik bakteri Akkermansia muciniphila'yı çoğaltarak ve Clostridium kolonizasyonunu azaltarak GVHH'nı arttırır².

4. Mikrobiyota ve GVHH

Bağırsak, birincil GVHH hedef organıdır ve GVHH'nın gelişiminde önemli bir rol oynar. Bakteriyel lipopolisakkaritler, hazırlama rejimi sırasında hasarlı bağırsak bariyerini geçebilir ve doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive edebilir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, GVHH'nın gelişiminde rol alan allereaktif donör T hücrelerinin aktivasyonunda önemli bir rol oynar. Blautia ve Lactobasillus gibi belirli bağırsak bakterileri, düzenleyici T hücrelerini arttırır ve pro-inflamatuar sitokinleri azaltarak GVHH'na karşı koruyucu etkilere sahiptir. Tersine, mikrobiyal çeşitliliğin kaybı ve Enterokok gibi patojenik bakterilerin aşırı büyümesi, GVHH şiddetinin artması ve daha yüksek enfeksiyon oranlarıyla bağlantılıdır.

Yapılan çalışmalar, bütiratın tüm GIS aGVHH evrelerinde önemli ölçüde azaldığını ortaya koymuştur. Belirli mikrobiyota değişiklikleri ve metabolik değişiklikler aGVHH şiddetiyile ilişkilendirilmiştir⁶.

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıyla bağırsak mikrobiyotasının değiştirilmesi bağırsak GVHH'nın ortaya çıkmasıyla ilişkilidir. GVHH, allo-HKHN alan hastaların sayısında ortaya çıkar ve %30'a varan bir mortalite oranıyla sonuçlanır⁷.

Daha yüksek mikrobiyota çeşitliliğinin artmış kronik greft versus host hastalığı (kGVHH) riski ile ilişkili değildir. Önceki çalışmalar, antibiyotik tedavisinin bir sonucu olarak genel bağırsak çeşitliliğindeki azalmanın daha sonra GI aGVHH riskini artırdığını, ancak kGVHD tanısı veya kGVHD mortalitesini artırmadığını göstermektedir; bu da daha yüksek bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin daha düşük derece II-IV aGVHD veya kGVHD riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterir⁸.

Diyet Değişikliklerinin GVHH Üzerindeki Etkisi

Hazırlama rejimi nedeniyle, allo-HKHN alıcılarında, nakilden sonraki ilk haftalarda beslenme durumlarının bozulmasına neden olan mide bulantısı, mukozit ve anoreksiya görülebilir. Bozulmuş beslenme durumu, hastanın prognozunu olumsuz etkiler. Yağ veya karbonhidrat kısıtlı diyetler, Bacteroidetes'in artmasına neden olur. Uygun oral diyet alımını sürdürmek önemlidir, çünkü allo-HKHN'den sonra diyet alımının azalmasıyla oluşan mikrobiyota değişiklikleri, artan GVHH ve allo-HKHN'nin kötü sonuçlarıyla ilişkili olabilir. Total parenteral beslenme (TPN), allo-HKHN alıcılarını desteklemek için yaygın olarak kullanılır. Mikrobiyota hasarını ve GVHH'ni önlemek için oral beslenmenin TPN'ye tercih edilip edilmemesi gerektiği hala tartışılmaktadır. Oral beslenme, GI sindirimin korunması ve bariyer fonksiyonları açısından TPN'den daha faydalı olabilir ve iki küçük çalışma, TPN tedavisinin daha yüksek aGVHH insidansı ve daha kötü sağ kalımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Allo-HKHN alıcılarında yapılan bir retrospektif çalışmada, Blautia spp. kaybının 10 günden uzun süre TPN almakla ilişkili olduğu ve bunun muhtemelen GVHH mortalitesinin artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir³.

4. Mikrobiyota ve Pulmoner komplikasyonlar

Düşük mikrobiyota başlangıç çeşitliliği ve yaygın solunum patojenlerini içeren dışkı mikrobiyotasında g-proteobakteri hakimiyeti

yeti pulmoner komplikasyonlarda artış ile ilişkilendirilmiştir. Postengraftmant pulmoner komplikasyonlar ve g-proteobakteri hakimiyeti artmış mortalite oranı ile ilişkili saptanmış. Bu durum, engraftman ile pulmoner komplikasyonlar arasında, belki de bağırsaktaki bakteriyel bileşimin aracılık ettiği olumsuz bir ilişki olduğunu düşündürmektedir⁹.

5. Mikrobiyota ve Relaps

Bağırsak mikrobiyotası sistemik immün cevabın güçlü düzenleyicileridir ve mikrobiyotanın kanser immün surveyansını etkileyebileceğine dair artan kanıtlar vardır. Birkaç çalışma bağırsak mikrobiyotasının sistemik kanser kemoterapisine, radyoterapiye ve immünoterapiye karşı bağışıklık yanıtını etkileyebileceğini ve bağırsak mikrobiyotasının bozulmasının kanser tedavisine dirençle ilişkili olduğunu göstermiştir. GVHH (özellikle kronik GVHH) nüks ile ters ilişkilidir çünkü GVHH'na neden olan allojenik T hücreleri de Greft versus tümör aktivitesine katkıda bulunur. Tek bir merkezde allo-HKHN geçiren 541 hastanın retrospektif gözlemsel analizi, Eubacterium limosum'un baskın olduğu ve nüks riskinin biyobelirteci olarak tanımlanabilecek bir bakteri kümesi tanımlanmış; bu kümenin daha fazla olması daha az nüksle ilişkilendirilmiştir¹⁰.

6. Mikrobiyota ve Over All Survival

Allo-HKHN hastaları arasında daha yüksek bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin OS ile pozitif ilişkisi mevcuttur. Hem nakil öncesi hem de nakil sonrası yüksek mikrobiyota çeşitliliği, düşük çeşitlilik grubuna kıyasla anlamlı derecede üstün bir OS göstermektedir. Clostridiales, Enterokok, γ-proteobacteria ve Candida dahil olmak üzere dört mikrobiyota türünün analiz edildiği bir çalışmada yüksek Clostridiales düzeyinin daha iyi bir OS ile ilişkili olduğunu, daha yüksek Enterokok düzeyinin ise, γ-proteobakteriler ve Candida OS için olumsuz bir prognostik faktör olduğu belirlenmiştir⁸.

7. Mikrobiyota ve Nakil İlişkili Mortalite

Nakil öncesi ve nakil sonrası yüksek mikrobiyota çeşitliliği bulunan grup, düşük mikrobiyota çeşitliliği bulunan gruba göre belirgin olarak transplant ilişkili mortalite-

de azalma göstermektedir⁸. Gammaproteobacteria'nın (Enterobacteriaceae dahil) fazla olması daha yüksek mortalite oranıyla ilişkilendirilirken, Lachnospiraceae ve Actinomycetaceae'nin fazlalığı daha olumlu bir sonuçla ilişkilendirilmiştir.

HKHN Sonuçlarını İyileştirmede Mikrobiyota Modülasyonu

Probiyotikler, prebiyotikler ve Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) kullanımı gibi stratejiler, akılcı antibiyotik kullanımının yanı sıra, mikrobiyal çeşitliliğin korunmasına veya geri kazanılmasına yardımcı olabilir ve böylece GVHH ve enfeksiyonlar gibi komplikasyon riskini azaltabilir.

Prebiyotik Stratejiler

Yararlı bakterilerin büyümesini destekleyen inülin gibi sindirilemeyen gıda bileşenleri olan prebiyotikler, mikrobiyal çeşitliliğin geri kazanılmasına da yardımcı olabilir. Genel olarak oral alımın teşvik edilmesi veya gastrik besin takviyesi ve/veya inülin tipi fruktanlar ve arabinoksilanlar (örneğin, arabinoz ve ksiloz) gibi flora hedefli besin takviyelerinin uygulanması da düşünülebilir. Patates bazlı nişasta içeren diyet takviyesinin allo-HKHN alıcılarında bütirat üretimini artırabileceği saptanmıştır⁹. Glutamin, fiber ve oligosakkarit stratejisi ile önleyici enteral takviye, HKHN'de mukozal hasarın şiddetini azaltmak için etkili bir destekleyici tedavidir. Prebiyotikler, seçilmiş bağırsak mikroorganizmaları tarafından metabolize edilir ve fermentasyon yoluyla SCFA'lar bütirat, asetat ve propionat dahil olmak üzere çeşitli bileşikler üretir. Bütirat ve ilgili SCFA'lar prebiyotik metabolizmanın başlıca ürünleridir. SCFA'lar konak bağışıklık hücrelerinin sinyallemesini değiştirebilir: kolon lümeninde bütirat konak Treg'lerinin çoğalmasını artırabilir ve kemokin G-protein-bağılantılı reseptörler aracılığıyla sinyalleme yoluyla dendritik hücreleri aktive edebilir. Bu nedenle naif T hücrelerinin Treg'lere farklılaşmasına neden olur ve inflamasyona neden olabilecek diğer bağışıklık hücrelerini baskılama işlevi görür.

Probiyotik Stratejiler

Yaygın olarak kullanılan bir diğer beslenme desteği seçeneği probiyotiklerdir. Probiyotikler, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü

(WHO) tarafından 'yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar' olarak tanımlanır. HKHN'den önce probiyotik açıdan zengin bir diyet daha erken nötrofil engraftmanı ve daha kısa süreli febril nötropeni ile ilişkilidir. Ancak, randomize bir probiyotik enterik rejim denemesinde, allo-HKHN'li hastalarda Lactobacillus rhamnosus GG takviyesi gut mikrobiyota veya GvHH'ye karşı korumada önemli bir değişiklik göstermemiştir. Kontrol grubu olmayan başka bir faz II çalışmada, Lactobacillus brevis CD2 pastillerinin profilaktik kullanımının oral mukozit insidansını, süresini ve şiddetini azalttığı görülmüştür. Bağırsak geçirgenliğinde bazı değişiklikler olan bağışıklık sistemi zayıflamış hastalar için probiyotik uygulamasının güvenliği konusunda bazı endişeler vardır. Örneğin, normalde probiyotik olarak kabul edilen patojenlerin neden olduğu bakteriyemi ve sepsis bildirilmiştir ve HKHN geçiren bir çocukta enfeksiyon menenjitte neden olmuştur. Ancak, HKHN hastalarının veri analizi, probiyotiklerin güvenliğini destekleyerek, reçetesiz satılan probiyotiklere sıklıkla dahil edilen organizmaların HKHN'den sonra bakteriyeminin nadir bir nedeni olduğunu ve HKHN tedavisi gören çocuklarda ve ergenlerde probiyotik Lactobacillus plantarum'un güvenliğini ve uygulanabilirliğini göstermektedir³.

Bifidobacterium gibi probiyotikler GVHH insidansını ve şiddetini azaltmada umut vadetmektedir. Örneğin, Bifidobacterium longum bağışıklık sistemini düzenleyebilir ve bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirerek iltihabı azaltabilir⁶.

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT)

FMT, HKHN hastalarında 3 amaç ile kullanılabilir.

1. Clostridium difficile tedavisi
2. Antibiyotik rezistan bakteri eliminasyonu ve mikrobiyota restorasyonu
3. Gastrointestinal sistem akut GVHH tedavisi

FMT, sağlıklı donörlerden alınan dışkıının, disbiyotik gut mikrobiyotalı alıcı hastaların gastrointestinal sistemine infüzyonunu ifade eder. FMT'nin ilk olarak tekrarlayan Clostridium difficile enfeksiyonlarının tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Gaita

materyallerinin kaynağı sağlıklı donörler ya da hastanın kendisi olabilir.

Akraba FMT donörlerinin taranması, toplanması ve işlenmesi için zaman gerekirken, akraba olmayan sağlıklı FMT donörlerinin gaita materyali toplanabilir ve gerektiğinde kullanılmak üzere bir gaita bankasında dondurulmuş olarak saklanabilir. Donör taraması, potansiyel olarak alıcıya bulaşabilecek iyatrojenik enfeksiyon hastalıklarını önlemek için prosedürün güvenliğinde kilit bir faktördür. Kolonoskopi, özofago-gastro-duodenoskopi, nazogastrik veya nazo-duodenal tüp, lavman ve oral kapsül gibi farklı FMT uygulama yolları mevcuttur.

Prospektif tek merkezli bir çalışmaya; allojenik HKHN sonrasında şiddetli intestinal GVHH gelişen yaşları 3 ile 10 arasında değişen 7 pediatrik hasta dahil edilmiştir. FMT'yi takiben ciddi advers olaylar olmaksızın, 120 güne kadar 6 vakada (%86) GVHH tedavisine tam veya kısmi yanıtın klinik etkileri elde edilmiştir. FMT sonrası +8. günden itibaren, dışkı mikrobiyotasında *B. fragilis* gr., *Faecalibacterium prausnitzii* ve *E. coli* miktarlarında artış kaydedilmiş, *Bifidobacterium* spp ve *Lactobacillus* spp için farklılık görülmemiştir. FMT, işlem sonrası 120 gün boyunca geleneksel ölçeklerle değerlendirilmiştir¹¹. Standart tedaviye dirençli intestinal GVHH'lı hastalarda immünosüpresif ajanlar ile FMT kombine tedavisi, intestinal mikrobiyatada değişiklik ile güvenli bir tedavi seçeneği olabilir.

Kaynaklar

1. Khalil Z, Maher S. The Impact of Microbiome Dysbiosis on Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes: A Review Article. *Cureus* 2024; 16(7).
2. Ciernikova S, Kasperova B, Drgona L, Smolkova B, Stevurkova V, Mego M. Targeting the gut microbiome: an emerging trend in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Reviews* 2021; 48: 100790.
3. Shono Y, van den Brink MR. Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Nature Reviews Cancer* 2018; 18(5): 283-95.
4. Jalanka J, Hillmaa A, Satokari R, Mattila E, Anttila VJ, Arkkila P. The long-term effects of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal symptoms and general health in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2018; 47(3): 371-9.
5. Satlin MJ, Vardhana S, Soave R, et al. Impact of prophylactic levofloxacin on rates of bloodstream infection and fever in neutropenic patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015; 21(10): 1808-14.
6. Yu J, Sun H, Cao W, et al. Applications of gut microbiota in patients with hematopoietic stem-cell transplantation. *Experimental Hematology & Oncology* 2020; 9: 1-13.
7. Lee S-E, Lim J-Y, Ryu D-B, et al. Alteration of the intestinal microbiota by broad-spectrum antibiotic use correlates with the occurrence of intestinal graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2019; 25(10): 1933-43.
8. Wang S, Yue X, Zhou H, et al. The association of intestinal microbiota diversity and outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Hematology* 2023; 102(12): 3555-66.
9. Harris B, Morjaria SM, Littmann ER, et al. Gut microbiota predict pulmonary infiltrates after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016; 194(4): 450-63.
10. Peled JU, Devlin SM, Staffas A, et al. Intestinal microbiota and relapse after hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(15): 1650-9.
11. Goloshchapov OV, Bakin EA, Stanevich OV, et al. Clinical and immune effects of fecal microbiota transplantation in children with acute graft-versus-host disease. *Cellular Therapy and Transplantation* 2021; 10(1): 69-78.

Dirençli CMV Yönetimi

Dr. Nur SOYER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Sitomegalovirüs (CMV), Herpesviridae ailesinde yer alan, seroprevalansı %50-90 arasında bildirilen ve hematopoetik hücrelerde ömür boyu latent kalan bir virüstür. Solid organ ve hematopoetik kök hücre nakillerinde reaktivasyonu sıkça görülür bu yüzden halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Klinikte CMV enfeksiyonu veya CMV hastalığı şeklinde karşımıza çıkar. CMV enfeksiyonu, CMV virüsü proteininin veya nükleik asidinin saptanması veya kendisinin izolasyonu olarak tanımlanırken CMV hastalığı CMV replikasyonuna atfedilen ek semptom ve bulguların varlığı (Pnömoni, hepatit, GİS hastalığı...) ile giden durumlar için kullanılır. Doku biyopsisinde CMV gösterilirse kanıtlanmış ve gösterilmezse olası hastalık olarak sınıflandırılır. İlk sıra CMV tedavisinde gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet ve sifovir kılavuzlarda önerilen ilaçlardır. İlk sırada pre-emptif tedavi ve CMV hastalığı durumunda kullanılacak dozlar tablo 1’de gösterilmiştir.

Refrakter CMV, uygun antiviral tedaviye rağmen enfeksiyonun devam etmesi, CMV DNA-emisinde artış (en az 1 log₁₀) veya 2 haftalık antiviral tedaviden sonra 1 log₁₀’dan daha az azalma olması olarak tanımlanırken rezistan CMV en az bir anti-CMV ajanına karşı azalmış duyarlılık sağlayan viral bir mutasyonun saptanması olarak tanımlanmaktadır. Refrakter CMV %24- 39 sıklıkta bildirilmişken rezistan CMV %1.7- 14.5 sıklıkta bildirilmiştir. R/R CMV sıklığı solid organ transplantasyonlarında %3-10 iken hematopoetik kök hücre nakillerinde %11.3- 50 sıklıktadır. Viral mutasyonların saptanması için, plazma viral yükünün >1000 IU/

Tablo 1. İlk sıra CMV tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar ve dozları

İlaç	Pre-emptif Tedavi		CMV Hastalığı	
	Doz	Süre	Doz	Süre
Gansiklovir	5 mg/kg 2*1	≥ 2 hafta	5 mg/kg 2*1	>3 hafta
	5-6 mg/kg/gün	PCR negatifliği	5-6 mg/kg/gün	İdame
Valgansiklovir	900 mg 2*1	≥ 2 hafta	900 mg 2*1	>3 hafta
		İdame verisi yok		İdame verisi yok
Foskarnet	60mg/kg 2*1	≥ 2 hafta	60mg/kg 3*1	>3 hafta
	90 mg/kg/ gün	PCR negatifliği	60mg/kg 2*1 veya 90 mg/kg/gün	İdame
Sifovir	5 mg/kg/hafta	En az 3 doz	5 mg/kg/hafta	En az 3 doz
	3-5 mg/kg her 2 haftada bir	PCR negatifliği	3-5 mg/kg her 2 haftada bir	PCR negatifliği

Tablo 2. Dirençli mutasyonlar ve önerilen tedaviler

Mutasyon	İlaçlar
Gansiklovire yüksek düzeyde dirençli UL97 mutasyonu	1. Foskarnet, 2. Sidofovir, maribavir
Gansiklovire düşük düzeyde dirençli UL97 mutasyonu	1. Yüksek doz gansiklovir 7,5-10 mg/kg 2*1 2. Foskarnet, sidofovir, maribavir
Foskarnet ve gansiklovire direnç kazandıran UL54 mutasyonları	1. Sidofovir, 2. Maribavir
Gansiklovir ve sidofovire direnç kazandıran UL54 mutasyonları	1. Foskarnet, 2. Maribavir
Foskarnete direnç kazandıran UL54 mutasyonları	Gansiklovir 2*5 mg/kg
Foskarnet, sidofovir ve gansiklovire direnç kazandıran UL54 mutasyonları	Maribavir
Letemovire direnç kazandıran UL56, UL89, UL51 mutasyonları	Gansiklovir veya foskarnet
Bilinen dirençli mutasyonu olmayan refrakter CMV	Gansiklovir doz değişikliği veya foskarnet veya maribavir

ml iken yapılması önerilir. Tutulan organa ait sıvıdan da test yapılabilir. Plazma viral yük <1000 IU/ml iken blipler her zaman direnci göstermez. CMV pnömonisi tanısı için net bir bronkoalveoler lavaj (BAL) viral yük sınırı yoktur. BAL'da CMV DNA'sının bulunmaması CMV pnömonisi için iyi bir negatif prediktördür. Histolojik kanıtların yokluğunda, CMV DNA'sının varlığı kanıtlanmış CMV hastalığı kriterlerini karşılamaktadır. Ancak uyumlu klinik varsa olası hastalık için bir kriterdir.

Foskarnet, CMV retinitis ve nakillerde kullanılan CMV DNA polimerazı (UL54) inhibe eden bir ajandır. Pirofosfat bağlanma sahasını direkt bloke eder. İntravenöz (IV) yolla kullanılır ve yarı ömrü 3.3- 6.8 saat kadardır. En önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Foskarnet kristallerinin glomerüler kapiller lümeninde birikmesi ile gelişir ve %30- 50 hastayı etkiler. Miyelosupresyon, mukozal ülserasyonlar, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi diğer yan etkileri arasındadır. Hidrasyon, yakın elektrolit ve kreatinin takibi önerilir.

Sidofovir, CMV retinitis ve nakillerde kullanılan CMV DNA polimerazı (UL54) inhibe eden bir diğer ajandır. Etkisi için önce hücre kinazları ile aktive olmalıdır. IV yolla kullanılır ve yarı ömrü plazmada 2.4-3.2 saat iken hücre içinde >24 saattir. Glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yoluyla elimine edilir. En önemli yan etkileri nefrotoksisite ve myelosupresyondur. Sidofovir, kıvrımlı proksimal tübüllerde yüksek afinite ile organik anyon taşıyıcısına bağlanarak proksimal tübüler hücre nekrozuna neden olur. Nefrotoksisitenin insidansı ve şiddeti, hidrasyon ve organik anyon transportunun bir inhibitörü olan probenesid ile azaltılabilir.

Maribavir, benzimidazol ribozid yapıda, 20 yıl önce geliştirilmiş ama Kasım 2021'de FDA onayı alan bir diğer ajandır. Gansikloviri aktive etmek için gerekli olan UL97'yi rekabetçi bir şekilde inhibe eder. CMV ve EBV'ye etkilidir. Oral yolla 2*400 mg/gün kullanılır. Yarı ömrü 4.3 saat olup kan – beyin bariyerini geçemez. Bu yüzden CMV retinitinde kullanılmaz. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Tat alma bozukluğu, bulantı, ishal, yorgunluk ve kusma yan etkileri arasındadır. Faz 3 çalışmasında maribavir, nakil sonrası refrakter veya rezistan CMV enfeksiyonunda araştırmacı tarafından belirlenen ajanlarla (gansiklovir/valgansiklovir, foskarnet veya sidofovir) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada CMV hastalığı olan az sayıda hasta çalışmaya dahil edilmiş ve merkezi sinir sistemi tutulumu veya ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Maribavir grubunda 8. haftada önemli ölçüde daha yüksek bir CMV viremi klirensi gösterilmiştir. Maribavir, daha düşük sitopeni ve akut böbrek hasarı oranları ve olumsuz olaylar nedeniyle daha az kesilme ile daha iyi tolere edilmiştir. Takip eden ilaç direnci analizi, maribavir kullanan hastaların %26'sında maribavir direnciyle ilişkili mutasyonların ortaya çıktığını göstermiştir. Yanıt vermeyenlerin %48'inde ve başlangıçta virüsü temizleyen ancak hala maribavir kullanırken yeniden nüksedenlerin %86'sında direnç olduğu gösterilmiştir. Toplamda, UL97 üzerinde farklı direnç seviyeleri sağlayan dört farklı mutasyon bildirilmiştir. Bu mutasyonlardan ikisi maribavirin yanı sıra gansiklovire de ikili direnç kazandırmıştır. Bu nedenle, maribavir, refrakter veya rezistan CMV'li hastalar için oral ve iyi tolere edilen bir antiviral seçenek sunar. Maribavirin CMV enfeksiyonundaki kullanımının değerlendirildiği gerçek yaşam

verisinde 13 hasta maribaviri ortalama 58 gün kullanmıştır. Hastaların %69'unda CMV enfeksiyonu düzelmiştir. CMV UL97 C480F mutasyonu olan bir hastada tedaviye bağlı maribavir direnci gösterilmiştir. Daha yüksek bazal viral yüke sahip hastaların, daha düşük seviyelere sahip olanlara kıyasla CMV rezolüsyonuna ulaşma olasılığı daha düşük bulunmuştur. Altı hasta maribavir ile kombinasyon tedavisi almıştır ve 6 hastada tat alma bozukluğu gelişmiştir. maribavirin hiçbir hastada kesilmesi gerekmemiştir. Maribavir ile foskarneti geriye dönük olarak karşılaştıran bir diğer tek merkezli çalışmaya CMV enfeksiyonu için maribavir ve foskarnet kullanan nakil hastaları alınmıştır. Her iki grupta 27 hasta bulunmaktadır. Maribavir kolunda 20 hastada ve foskarnet kolunda 18 hastada enfeksiyon düzelmiş iken maribavir kolunda 5 ve foskarnet kolunda 3 hastada direnç gelişmiştir. Maribavirin foskarnet kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

CMV kontrolünde T hücre yanıtı esastır. Virüs Spesifik T Hücre Tedavisi (VSTHT) T hücrelerin enfeksiyon kontrolündeki yeri nedeniyle ilgi çeken bir konu haline gelmiştir. CMV spesifik T hücre infüzyonu etkinliği, allo nakillerdeki faz 1-2 çalışmalarda yaklaşık %70 olarak bildirilmiştir. T hücre donörleri, kök hücre donörü (CMV seropozitif donör) olabileceği gibi HLA kısmen uyumlu CMV seropozitif 3. parti donör de olabilir. VSTH ürünü önceden toplanıp saklanmış (off- the- shelf) olabileceği gibi istek üzerine toplanıp genişletilebilir. Orijinal donör ürününden CMV'ye özgü T hücrelerini seçmek için ex vivo genişletme yaklaşık 10- 30 gün sürer. Alternatif olarak, CMV'ye özgü donör kaynaklı beyaz kan hücreleri immünomanyetik yöntemler (peptid-HLA multimerleri, sitokin yakalama sistemi veya

T hücre aktivasyon moleküllerine dayalı doğrudan ayırma) kullanılarak ex vivo doğrudan izole edilir. VSTHT genellikle güvenli bulunmuştur. Allojenik ürünler için, GVHH %5-16 oranında bildirilmiştir. Hücre kaynağından bağımsız olarak, sitokin salınım sendromu ve T hücre aracılı enflamasyona bağlı greft yetmezliği nadir görülmektedir. İmmünoşüpresif ilaçların VSTHT sonrası devam etmesinin tedavinin etkinliğini kısıtlayacak bir durum yaratıp yaratmadığı net değildir. VSTHT faz 2 çalışmada antiviral tedavi ihtiyacını ve süresini azaltmıştır. Üçüncü parti CMV ve EBV özü T hücreleri %100 genel viral yanıt oranı ve %94 tam yanıt oranı göstermiştir. Refrakter CMV için allojenik kullanıma hazır multivirüs spesifik T-hücre tedavisi olan Posoleucel'in faz 2 çalışması 6 haftada %96 genel yanıt oranı göstermiştir. Ancak Posoleucel'in profilaktik faz 3 çalışması yarar gösterilmediği için durdurulmuştur.

Yüksek anti-CMV IgG titrelerine sahip donörlerden toplanan plazmadan saflaştırılmış CMV immunglobulinleri olarak piyasada Cytotec (Avrupa) ve Cytogam (ABD) bulunmaktadır. Preklinik çalışmalarda CMV enfektif partiküllerinin nötralize edilmesinde ve hayvan modellerinde CMV enfeksiyonunun önlenmesinde iyi bir etkinlik gösterilmesine rağmen CMV enfeksiyonları için ek tedavi olarak CMV immünoglobulinin rutin olarak uygulanması önerilmektedir. Ancak şiddetli CMV pnömonisi vakalarında düşünülebilir.

Dirençli CMV yönetiminde son yıllarda gelişmeler meydana gelmiştir. Özellikle maribavir faz 3 çalışması ile standart tedaviye kıyasla iyi etkinlik ve güvenlik sonuçları göstermiş ve buna dayanarak hem kök hücre hem de solid organ nakillerinde refrakter/ rezistan CMV enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanmıştır. Virüs Spesifik T Hücre Tedavisi ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte bir tedavi seçeneği oluşturabilecek gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Royston L, Papanicolaou GA, Neofytos D. Refractory/Resistant Cytomegalovirus Infection in Transplant Recipients: An Update. *Viruses*. 2024;16(7):1085.
2. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al; 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):e260-e272.
3. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, et al; Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clin. Infect. Dis*. 2019, 68, 1420–1426.
4. Aguado JM, Navarro D, Montoto C, et al. Incidence of refractory CMV infection with or without antiviral resistance in Spain: A systematic literature review. *Transplant Rev (Orlando)*. 2024 Jan;38(1):100804.
5. Yong MK, Shigle TL, Kim YJ et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #4 - Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy* 2021;27: 957-967.
6. Walti CS, Khanna N, Avery RK, Helanterä I. New Treatment Options for Refractory/Resistant CMV Infection. *Transpl Int* 2023;36: 11785.
7. Sassine J, Siegrist EA, Shafat TF, Chemaly RF. Advances and prospect in herpesviruses infections after haematopoietic cell transplantation: closer to the finish line? *Clinical Microbiology and Infection* 2025; 31:49-56.
8. Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *Drugs* 2018; 78: 1085–1103.
9. Avery RK, Alain S, Alexander BD, et al; SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2022;75(4):690-701.
10. Daher M, Khawaja F, Spallone A. Real-World Experience With Maribavir for Treatment of Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infection in Hematopoietic Cell Transplant Recipients and Hematologic Malignancy Patients. *Transpl Infect Dis*. 2025 Jan 18:e14444.
11. Ogawa L, Morinishi C, Multani A, et al. Real-World Comparison of Maribavir to Foscarnet for the Treatment of Cytomegalovirus in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Viruses*. 2024;16(12):1889.

Akut Steroid Refrakter GIS GVHD Vakası

Dr. Nurgül ÖZGÜR YURTTAŞ

Yeni Yüzyıl Üniversitesi, İstanbul

O.İ.

Hodgkin lenfoma, klasik tip, 36 yaş E, tanı tarihi: Nisan 2017

Tanıda PET BT: Diyafram altı ve üstü l.n.; dalak ve Kİ tutulumu – evre 4B hastalık

Kİ Bx: HL tutulumu +

4 kür ABVD sonrası boyunda rezidü hastalık

16.11.2017-11.12.2017 arası tutulu alan RT 18 Fr 36 Gy

Relaps-refrakter HL

Ağustos 2020 – Nüks hastalık

PET BT: Diyafram altı ve üstü l.n. ve iskelet sisteminde tutulum; Kİ bx: HL tutulumu +

2 kür ICE sonrası yanıtız hastalık

2 kür Brentuksimab – IGEV → kontrol PET BT’de kemik lezyonlarında progresyon

Nivolumab ED onam → 2 kür sonrası PET-BT tama yakın yanıt → Toplam 4 kür Nivolumab aldı. En son tedavi: 15 Nisan 2021

Tam uyumlu erkek kardeş

Allojenik nakil için ED onam

Allo TK 31.05.2021 Flu150Me1 140 TBI8 0+/0+ erkek 42 yaş

GVHD profilaksi: Post Cy + CSA

Verilen CD 34: 11,83 x 106

Lökosit engraftmanı: +12. gün; Trombosit engraftmanı: +11. Gün

29.07.2021’de (nakil +59. gün) renal toksisite nedeniyle CSA stop; MMF başlandı

GVHD bulgusu yok

02.08.2021 (nakil +63. gün): bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı yakınmaları ile hastaneye yatış

04.02.2021 (nakil +65. gün) → ishal 8-10 kez; göğüs ön yüzde döküntüler

Gaita mikroskopisinde lökosit kümeleri ve 3-4 RBC; Toksin A-B negatif

Gaita Kalprotektin: 383 iu/g

İshal miktarı ~ 1000 ml

Evre 2 akut GIS GVHD

Evre 1 cilt GVHD → GRADE 3 Akut GVHD

Nakil +70. günde Gastroskopi/Kolonoskopi:
Direk bakı: alt ve üst GIS'te yaygın şiddetli
ülser lezyonlar
PATOLOİ raporu GVHD ile uyumlu
Doku ve kan CMV DNA: negative; Doku
Tbc PCR: negatif

M. prednizolon 2 mg/kg/gün

Tüm tedaviler IV form

CSA yeniden başladı

MMF aynen devam

Budenofalk oral tb 2x3 mg

M. prednizolon 2 mg/kg/gün 1. haftasında
ışhal, karın ağrısı, bulantı ve kusma yakın-
maları devam → Steroid refrakter akut GIS
GVHD

Cilt bulgularında progresyon veya regres-
yon yok

10.08.2021 (nakil +71. günde) – Bilirubin-
lerde artış (total bil: 3,22 mg/dl; D. Bil: 3,04
mg/dl)

Eklenen evre 2 Karaciğer GVHD!

RUKSOLİTİNİB 2x10 mg tb eklendi

Ruksolitinib 1. hafta

İshal sıklığında değişiklik yok

Bulantı kusma devam

Bilirubinler stasyonier

Tedaviye ECP eklendi. → ECP için
erken miydi??

ECP +
Ruksolitinib
kombine
etki??

ECP Akut GIS
GVHD'deki yeri?

Nakil +75. gün

Budenofalk / MMF / CSA / M. prednizolon 2
mg/kg/gün / Ruksolitinib / ECP

Hematüri başlangıcı; İdrarda BK virüs >100
milyon IU/ml

MMF kesildi

M. prednizolon 1,5 mg/kg/gün

Siprofloksasin ve IV hidrasyon

Nakil + 80. gün

Halen hematüri devam ediyor

İshal 8-10/gün; İshal miktarında ve karın
ağrısı yakınmasında

Total bil: 2,1 mg/dl; direkt bil: 1,5 mg/dl

Ruksolitinib / Budenofalk / CSA / ECP
devam; Metil prednizolon 1 mg/kg/gün

Nakil +90. gün

İshal 5/gün; Semptomları geriledi

Bilirubinler geriledi.

M. prednizolon 0,5 mg/kg/gün; diğer teda-
viler devam

Nakil 3. ay

PET-BT: Remisyon ile uyumlu

Tam kimerik

Steroid giderek azaltılıyor

ECP / Budenofalk / CSA / ECP devam

Bakteriyel pnömoni ve CMV reaktivasyonu
nedeniyle hastane yatışı

Hipogamaglobulinemi IVIG desteği

Nakil +112. gün

İshal 3-4 /gün; Total bil: 1,5-2 mg/dl

Nakil + 162. gün

İshal 3/gün; Bilirubinler normal; Ciltte
döküntü yok

M. prednizolon 8 mg/gün (5/7); Budesonid
2x3 mg; Ruksolitinib 2x5 mg; CSA devam;
ECP devam

Karın ağrısı yakınması ile çekilen BT'de şüp-
heli lezyon, nüks??

PET BT: Kc segment 2'de hastalık tutulumu
lehine 16 mm kitle; pelvis giriminde 16 mm
yeni l.n. (Deauville 5)

Bu sırada bakılan kimerizm??? Yazılacak

Karaciğer bx alındı.

Sonuç beklenirken M. prednizolon dozu
ve Ruksolitinib 2x5/5 mg dönüşümlü

Kc bx (25.11.2021): EBV (+) DBBHL ---
POSTTRANSPLANT EBV İLİŞKİLİ LENFOPRO-
LİFERATİF HASTALIK

EBV DNA: 10965 IU/ml

14.12.2021'de Rtx 375 mg/m² —haftada bir

M.prednizolon 8 mg/gün (3/7); Ruksolitinib
5 mg/gün; CSA; Budenofalk

Nakil +270. gün

Bakteriyel pnömoni ve covid ilişkili pnö-
moni → YBÜ yatışı Solunum yetmezliği ile
eksitus

Akut steroid refrakter GIS GVHD yönetimi??

Steroid dirençlilerde 2. Sıra tedavi??? →
Ruksolitinib → Fotoferez → Yeni tedaviler??

ECP erken mi başladı??

ECP akut GIS GVHD'de yeri??

Ruksolitinib + ECP kombine tedavi daha mı
etkin?

Ruksolitinib refrakter vakalarda tedavi
yaklaşımları??

Yeni tedavi yaklaşımları; monoklonal anti-
korlar tedavinin hangi aşamasında etkili??
Yeni tedavilerin hangisi daha etkin??

Kötü Graft Fonksiyonu ve Graft Kaybı Tanımı ve Önlenmesi

Dr. Onur KIRKIZLAR

Trakya Üniversitesi, Edirne

Kötü graft tanımından önce iyi graft tanımını yapmak gerekirse; hematolojik olarak engraftmanın olması nötrofil sayısının 3 gün $>0,5 \times 10^9/L$ ve en az 7 gün boyunca replasman yapmadan trombosit sayısının $>20 \times 10^9/L$ üzerinde olması olarak tarif edilebilir.

Graft yetersizliği görülme sıklığı yapılan naklin tipine (otolog, allojenik) ve kullanılan kök hücre kaynağına göre (periferik, kemik iliği kordon kanı) değişiklik göstermekle birlikte literatürde %3-5 arasında karşılaşılr.

Graft yetersizliği tanımı

Primer graft yetersizliği: Mutlak nötrofil sayısının nakil sonrası 30.günde halen $<0,5 \times 10^9/L$ olması ve pansitopenin eşlik etmesidir.

Sekonder graft yetersizliği: Hematolojik olarak nötrofil ve trombosit engraftmanı gerçekleştirildikten sonra hematopoetik fonksiyonların kaybı olarak tarif edilir.

Kötü graft fonksiyonu: Hastalığın relapsı, ilaç ve enfeksiyon gibi açıklanabilir bir neden olmadan hastanın kan ve kan ürünleri ile transfüzyon ve büyüme faktörü kullanımına ihtiyaç duymasdır.

Graft kaybının altında pre, peri ve post transplant birçok neden olabilir.

Pretransplant nedenler içerisinde;

- HLA uyumsuzluğu
- Aktif hastalık halinde nakil
- Fibrotik kemik iliği
- Donörün yaşı
- Splenomegali
- Graft kaynağı
- Hazırlık rejimi
- Hücre işlenmesi

Peri/Post transplant nedenler içerisinde;

- CD34 sayısı ve viabilitesi
- Viral enfeksiyon
- GVHD
- İlaç toksisiteleri yer almaktadır.

Graft yetersizliği ve kötü graft fonksiyonunda önemli olan gerekli önlemleri alarak graft yetersizliği gelişiminin önüne geçmektir. Bunun ile ilgili değiştirilebilir risk faktörlerinin önüne geçmek, risk skorlamaları yapmak ve graft yetersizliği düşünüldüğünde erkenden tanı ve tedavi planlamak gereklidir.

Graft yetersizliği ve kötü graft fonksiyonu hematopoetik kök hücre naklinin nadir ancak ölümcül komplikasyonlarındandır. Genellikle altta yatan nedenler birden çok faktöre bağlıdır. Koruyucu tedbirler ve erken tanı bu nedenle çok önemlidir.

CD45RA Depleasyonu

Dr. Salih GÖZMEN

Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Alojeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT), yüksek riskli hematolojik maligniteleri ve çeşitli malign olmayan hematolojik bozuklukları olan hastalar için iyileştirici bir seçenek sağlayabilir. Bu süreçte, en önemli ve en iyi çalışılmış immün efektörler donör T hücreleridir. Nakil sürecinde çok önemli bir rol oynarlar ve efektör işlevlerinin hassas dengesinin ne ölçüde korunduğu klinik sonuçların birincil belirleyicisidir.

Donör T hücreleri engraftmanı kolaylaştırabilir, immün rekonstitüsyonu hızlandırabilir, enfeksiyöz komplikasyon riskini en aza indirebilir ve nüks riskini azaltabilen graft-versus-lösemi (GVL) etkisine aracılık edebilir. Bununla birlikte, bu hücreler aynı zamanda graft-versus-host hastalığının (GVHD) gelişmesine de neden olabilir ve GVHD riski nakil vericisi ile alıcı arasındaki HLA-uyumsuzluğunun derecesi ile artar. Kardeş donörlerden (MSD'ler) yapılan nakillerin GVHD'ye neden olma riski en düşükken, bunu HLA-eşleştirilmiş akraba dışı donörlerden (MUD'ler) yapılanlar izler, en yüksek GVHD riski HLA-uyumsuz akraba dışı donörler (MMUD'ler) ve haploidentik (haplo) donörlerle ilişkilidir.

GVHD riskini azaltmak için çeşitli stratejiler araştırılmıştır. Bu stratejilerden biri, donör greftindeki T hücrelerinin 'ex vivo' olarak deplete edildiği greft mühendisliğini içerir. Ex vivo T-hücresi depleyona yönelik ilk yaklaşımlar, CD3+ T hücrelerinin negatif depleyona veya CD34+ hücrelerin pozitif seleksiyonu gibi pan-T-hücresi depleyona tekniklerini içermektedir. Her ikisi de tüm donör T-hücresi alt kümelerinin derinlemesine tükenmesine yol açmaktaydı. Bu yaklaşımlar genellikle başarılı olmuştur, ancak alıcılar ciddi şekilde gecikmiş bağışıklık yaplanması ve sonuç olarak yüksek oranda ciddi viral enfeksiyonlar ve hastalık nüksü ile karşı karşıya kalmıştır.

T hücre gelişimi ve biyolojisinin daha iyi anlaşılmasının bir sonucu olarak, T hücrelerinin belirli alt kümelerinin GVHD gelişimine katkıda bulunabileceği artık bilinmektedir. Bu nedenle mevcut çabalar, donör greftlerinin immünolojik bileşimini optimize etmek için selektif T hücre depleyona biçimlerine odaklanmıştır. Bu tür selektif T hücre depleyona biçimlerinden biri, donör greftinden naive T hücrelerinin depleyona içerir.

CD45, tüm lökositlerde ekspres edilen, hücre dışı alanıyla doğrudan hücre teması yoluyla veya çeşitli SRC ailesi kinazlarını aktive ederek reseptör sinyalini düzenleyen reseptöre bağlı bir tirozin fosfatazdır. CD45 reseptörünün sekiz farklı izoformu vardır. CD45 izoformları, CD45RA ve CD45RO, naive ve bellek T hücreleri arasında ayırmak için kullanılır. Naive T hücreleri CD45RA'yı eksprese ederken, bellek T hücreleri T hücre aktivasyonunu kolaylaştıran en kısa izoformu ifade eder. Hafıza T hücreleri, ko-stimülatör sinyallerin varlığında antijen temasını takiben olgunlaşan naive T hücrelerinin torunlarıdır.

Olgun T hücreleri, reseptörlerinin tanıdığı bir insan lökosit antijeni (HLA) molekülü bağlamında spesifik peptitle karşılaşana kadar immünolojik olarak naive kabul edilir. Antijen tanıma gerçekleştiğinde, hücreler belirgin, antijene özgü T hücre ekspansiyonuna ve inflamatuvar bir yanıtı açan proliferatif bir sinyal alır. Bu hücrelerin çoğu ilk yanıttan sonra apoptoza uğrasa da, diğerleri immün retraksiyondan kurtarılır ve bellek T hücreleri olarak

kalır, bunların çoğu daha sonra CD45RA negatif olur. Bellek hücreleri, merkezi bellek T hücresi (TCM) ve efektör bellek T hücresi (TEM) alt kümelerini içerir. Bellek T hücreleri, antijene özgü bir yeniden hatırlatmaya hızla yanıt verebilir

Fare modellerinde, naive T hücrelerinin şiddetli GvHD'na neden olduğu, bellek T hücrelerinin ise sadece hafif GvHD'ye neden olduğu veya hiç GvHD'ye neden olmadığı gösterilmiştir. Bellek T hücreleri her ikisi de CD45RO eksprese eden 'merkezi' ve 'efektör' bellek T hücreleri alt gruplarına ayrılabilir, ancak naive T hücreleri tarafından da eksprese edilen homing reseptörler olan CD62L ve CCR7 aracılığıyla ayırt edilebilirler. CD62L ve CCR7 esas olarak lenf düğümleri, kan ve dalakta bulunan merkezi bellek T hücrelerinde eksprese edilirken, CD62L ve CCR7 negatif efektör bellek hücreleri lenfoid olmayan dokularda bulunur.

Allogreftlerin hassas T hücre depleksyonu (TCD), özellikle haploidentik hematopoetik kök hücre transplantasyonu için GvHD insidansını ve şiddetini azaltmak için bir yaklaşımdır. İlk ex vivo teknikler, CD34+ kök hücrelerin seçilmesiyle dolaylı TCD ile sonuçlanmıştır. Bununla birlikte, CD34 seleksiyonu gecikmiş immün rekonstitüsyon, azalmış graft versus-lösemi/tümör etkisi (GvL/T) ve artmış fırsatçı enfeksiyon sıklığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, tüm CD3+ T hücrelerinin ve CD19+ B hücrelerinin kombine olarak deplete edilmesi, kök hücrelere ek olarak çeşitli immünokompetan hücreleri içeren greftlerle sonuçlanmıştır. Bu strateji CD34 seçimi ile de birleştirilebilir ve engraftman ve GvL/T etkisi açısından faydalı görünmektedir. GvL/T etkisinin daha da artırılması amacıyla, TCR $\gamma\delta$ + T hücrelerinin tümör hücrelerine karşı güçlü sitotoksikite gösterdiği bildirildiğinden, greftten yalnızca TCR $\alpha\beta$ + T hücreleri ve CD19+ B hücreleri çıkarılmıştır. Bununla birlikte, fırsatçı enfeksiyonlar sorunu sorun olmaya devam etmiştir.

T hücreleri kohortu içinde, naive T hücreleri en yüksek alloreaktif potansiyele sahip gibi görünmektedir, bu da muhtemelen naive T hücresi reseptör repertuarının büyük çeşitliliğine atfedilebilir. Potansiyel olarak alloreaktif CD45RA+ hücrelerin seçici olarak deplete edilmesiyle, bellek T hücreleri greftlerde kalır ve patojene özgü bağışıklığa aracılık edebilir ve dolayısıyla virüse özgü donör T hücrelerinin korunması nede-

niyle viremiyi kısaltabilir. Ancak, CD45RA ekspresyonu naive T hücreleriyle sınırlı değildir. CD19+ B hücreleri de CD45RA'yı birlikte eksprese eder, bu da EBV ile ilişkili nakil sonrası lenfoproliferatif hastalıktan (PTLD) kaçınmak için ek bir CD19 depleksiyonunu gereksiz kılar. Ayrıca, NK hücreleri ve CD34+ kök hücreleri bir dereceye kadar CD45RA ifade etmektedir. CD45RA+ hücrelerinin deplete edilmesinden önce CD34+ seleksiyonu içeren iki aşamalı bir prosedür, CD45RA-eksprese eden kök hücreleri korumak için uygulanabilir bir strateji olabilir.

Naive ve bellek T hücrelerinin GVHD gelişimindeki rolleri, prelinik ortamda in vitro ve murin modellerinde kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve bu durum naive T hücresi depleksiyonunun klinik çalışmalara aktarılmasına yol açmıştır. Bu gözlemler, viral ve lösemi antijenleri için özgüllüğe sahip bellek T hücrelerini korurken naive veya CD45RA+'dan arındırılmış greftlerin kullanılmasının düşük GVHD oranlarıyla ilişkili olacağı hipotezine yol açmıştır. Bu doğrultuda, bu tür greftlerin tasarlanması için prosedürler geliştirilmiştir. Bleakley ve arkadaşları tarafından gösterildiği gibi, CD45RA+ periferik kan kök hücrelerinin G-CSF mobilizasyonu sırasında salınan metaloproteazlar tarafından proteolize maruz kalmaz ve bu nedenle CD62L gibi naive T hücrelerinde de seçici olarak eksprese edilen diğer belirteçlerin aksine hedeflenen depleksiyon için idealdir. Birçok grup, immünomanyetik CD45RA+ depleksiyonunu kullanarak naive T hücrelerini etkili bir şekilde deplete etmenin mümkün olduğunu göstermiştir. Kısaca, G-CSF ile mobilize edilmiş periferik kanın aferezini takiben, hücreler etiketlenmeleri için GMP sınıfı bir CD45RA mikro boncuk reaktifi ile inkübe edilir. Bunu, bağlanmamış boncukları çıkarmak için hücrelerin yıkanması takip eder. CD45RA etiketli hücreler daha sonra CliniMACS cihazına uygulanır ve CD45RA+ hücreler bir depleksiyon programı kullanılarak uzaklaştırılır. Alt kümeleri test etmek için tükenmeden önce ve sonra flow sitometrik analiz gerçekleştirilir. Bu teknik kullanılarak, CD45RA+ hücrelerinin depleksiyonu naive T hücrelerinin >4 log deplete edilmelerine yol açar. Buna ek olarak, hematopoetik soyun diğer hücrelerinde CD45RA ekspresyonu olduğundan, B hücrelerinde 2-4 log ve NK hücrelerinde 1-3 log azalma da söz konusudur. Ancak daha da önemlisi, viral antijenlere spesifik

olarak yanıt verebilen çok işlevli CD4+ ve CD8+ T hücreleri CD45RA+ deplete edilmiş greftlerde korunur, bu da koruyucu bağışıklığın aktarılabileceğini düşündürür. Bu hastalarda GVHD oralarında da azalma saptanır. CD45RA deplete nakiller, prelinik ortamlardan sonra klinik çalışmalarda da kullanılmıştır. MSD,MUD, MMUD ve haplo-identik nakillerde de klinik çalışmalara ve gerçek hayat verilerine yansıyan bulgular bulunmaktadır.

Mantle Hücreli Lenfomada Otolog Kök Hücre Naklinin Yeri Hala Var mı?

Dr. Seval AKPINAR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ

Mantle hücreli lenfoma (MCL) olgularının büyük çoğunluğunda t(11;14)(q13;q32) ve siklin D1'in aşırı ekspresyonu bulunan agresif B hücreli bir lenfomadır. Hastaların çoğunluğu nodal yayılım gösteren ileri evre hastalık ile başvurur. Mantle hücreli lenfoma prognostik indeksine (MIPI) ek olarak blastoid morfoloji, yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi, TP53 değişiklikleri yüksek risk özelliklerini göstermektedir. Mantle hücreli lenfomanın klinik seyri oldukça farklı seyretilmektedir.

Sitarabin içeren indüksiyon tedavisinin ardından otolog kök hücre nakli (OKHN) uzun süreli remisyon sağlayan oldukça etkili bir tedavi seçeneği olduğundan birinci basamakta kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi yaklaşımının 65 yaşından büyük ve/veya komorbiditesi olan nakle uygun olmayanlarda genel sağkalıma katkısı belirsizdir. OKHN çoğunlukla genç hastalarda uygulanabilmektedir. Son yıllarda geliştirilen yeni hedefe yönelik tedavi seçenekleri ve rituksimab içeren protokoller nedeniyle bu uygulamanın etkililiği sorgulanmaktadır.

Günümüzde MCL için standart tedavi kemoimmunoterapidir. Nakil için uygun olan genç (≤ 65) olan hastalarda yaygın olarak kabul edilen tedavi yaklaşımı 3 aşamadan oluşmaktadır. 1.aşama; sitarabin içeren indüksiyon kemoimmunoterapi, 2. aşama; OKHN, 3. aşama rituksimab idamesidir. Bu tedavi şekli ulusal ve uluslararası kılavuzlarda önerilmektedir.

Uygun MCL hastalarında OKHN'nin etkililiği Eylül 1996- Mart 2004 arasında Avrupa Mantle Hücreli Lenfoma Ağı (European Mantle Cell Lymphoma Network 'EMCLN') tarafından yapılan çok merkezli, açık etiketli, randomize faz 3 çalışma ile ortaya konmuştur. Bu çalışmada 65 yaş altında hastalara R-CHOP (Ritüksimab, siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) veya CHOP tedavisi sonrası OKHN veya Interferon α tedavisi uygulanmıştır. OKHN yapılan kolda progresyonsuz sağkalım avantajı gösterilmiştir.

EMCLN tarafından yapılan çalışmada R-CHOP/deksametazon, yüksek doz sitarabin ve sisplatin (DHAP) rejiminin uygulanmasının OKHN öncesi R-CHOP uygulamasına kıyasla tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi iki katından fazla arttırdığı gösterilmiştir. Böylece kemoimmunoterapide yüksek doz sitarabinli rejimler kılavuzlardaki yerini almıştır. LYMA çalışması sonuçlarıyla da rituksimab idamesi standart tedavi haline gelmiştir.

Genç hastalarda (≤ 65 yaş) ilk remisyonda OKHN yapılma oranının %30 olduğu tahmin edilmiştir. TP53 mutasyonunun varlığı kötü prognozla ilişkilidir. Geleneksel tedavilerle (OKHN) dahil tedavi edilse de prognozu kötüdür. Nordic MCL2 ve MCL3 çalışmalarından elde edilen veriler birleştirilerek analiz edilmiş ve TP53 mutasyonu olan alt grubunda OKHN minimal faydası saptanmıştır. Ancak OKHN toksisitesi göz önüne alındığında bu yüksek riskli hasta grubunda uygulanması önerilmemektedir.

Son yıllarda Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri (örneğin ibrutinib) MCL tedavisinde çığır açmıştır. İbrutinib, nüks veya dirençli MCL'de yüksek yanıt oranları göstermiş ve hatta daha yaşlı, transplant için uygun olmayan yeni tanı hastalarda kemoterapisiz rejimlerin parçası olarak etkinlik göstermiştir. Bu gelişmeler ışığında, genç MCL hastalarının ilk basamak tedavisinde ibrutinib'in dahil edilmesi ilgi çekici bir yaklaşım haline gelmiştir. Bu bağlamda, TRIANGLE çalışması, ibrutinib'i ilk basamak tedaviye eklemenin yararını

ve OKHN'nin gerekliliğini değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır.

TRIANGLE çalışması, EMCLN tarafından yürütülen çok merkezli, açık etiketli, 3 kollu, faz 3 bir çalışmadır. Temmuz 2016 - Aralık 2020 arasında uygun hastalar çalışmaya alınıp 1:1:1 oranında üç kola randomize edilmiştir. Çalışmaya ≤ 65 yaş, Evre II-IV, yeni tanı almış, ECOG 0-2, OKHN uygun toplam 870 hasta dahil edilmiş. 1. Kol: Yüksek doz sitarabin içeren immüno-kemoterapi indüksiyonu (RCHOP/DHAP) + OKHN ve sonrasında rituksimab ile idame tedavisi uygulandı. 2. Kol: İmmüno-kemoterapi indüksiyonu (R-CHOP/R-DHAP) + ibrutinib + OKHN ve rituksimab + ibrutinib idame tedavisi uygulandı. 3.Kol: İmmüno-kemoterapi indüksiyonu (R-CHOP/R-DHAP) + ibrutinib ve sonrasında rituksimab + ibrutinib idame tedavisi uygulandı. İbrutinib ile güçlendirilmiş immüno-kemoterapi, standart yüksek doz kemoterapi + OKHN yaklaşımından daha üstündür. Hem OKHN ile kombine edildiğinde, hem de OKHN olmaksızın uygulandığında, ibrutinib eklenmesi hastalık kontrolünü belirgin biçimde iyileştirmiştir. Artık hedefe yönelik ajanlar, birinci basamak tedavinin ayrılmaz bir parçası olmaya adaydır.

Çalışmada ibrutinib alan hastalarda OKHN yapılmaması en az OKHN yapılması kadar iyi sonuç vermiştir. Hatta ilk birkaç yıl içinde OKHN yapılmayan hastalar biraz daha az nüks yaşamıştır (3 yıllık FFS %86 ile OKHN kolundaki %72).

Üstelik OKHN uygulanmayan kolda güvenlik profilinin daha iyi olması, bu tedavinin birçok hasta için cazip olabileceğini göstermektedir. Bu veriler ışığında, genç MCL hastalarının tedavisinde OKHN'ni herkese rutin uygulamak yerine, daha seçici davranmak gündeme gelmiştir. Özellikle düşük ve orta risk hastalarda, eğer ibrutinib gibi güçlü hedefe yönelik tedaviler kullanılıyorsa, ilk remisyon döneminde OKHN yapılması seçeneğini düşünülebilir. TRIANGLE, alt grup analizleriyle yüksek risk özellikli (%15'lik bir kesim) hastalarda OKHN'nin hala fayda sağlayabileceğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak; OKHN uygun hastalarda PFS'i ve bazı hastalarda uzun süreli hastalık kontrolünü sağlayabilir. Ancak MHL nüks etme eğiliminde olduğundan, nakil sonrası idame tedavisi (örn. rituksimab veya BTK inhibitörleri gibi hedefe yönelik ajanlar) düşünülebilir.

Otolog kök hücre nakli, MCL tedavisinde önemli bir strateji olmaya devam etmektedir. Günümüzde yeni nesil hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler ile birlikte daha etkili ve daha az toksik tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir. Gelecekte, otolog naklin yerini alabilecek veya onunla kombine edilebilecek yeni tedavi protokollerinin ortaya çıkması beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Baermann, B. N., & Dietrich, S. (2024). Mantle Cell Lymphoma. In A. Sureda (Eds.) et. al., The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. (8th ed., pp. 787–790). Springer.
2. Kumar A. (2022). What is the role of up-front autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma?. Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2022(1), 155–162. <https://doi.org/10.1182/hematology.2022000333>
3. Silkenstedt, E., & Dreyling, M. (2024). To consolidate or not to consolidate: the role of autologous stem cell transplantation in MCL. Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2024(1), 42–47. <https://doi.org/10.1182/hematology.2024000546>
4. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet. 2024;403(10441):2293-2306. doi:10.1016/S0140-6736(24)00184-3

Zor Nakillerde Başarı Nasıl Arttırılabilir? AML

Dr. Suar ÇAKI KILIÇ

SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Pediyatrik akut myeloid lösemi (AML) olgularında genomik karakterizasyon, risk sınıflandırması ve tedaviye yanıt allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) endikasyonunu belirleyen kritik unsurlardır. Ayrıca nakil endikasyonunda nüks ve nüks dışı mortalite riski, nakil komplikasyonlarının değerlendirilmesi gerekir. İlk tam remisyonda (CR1) allo-HKHN adayı hastaların belirlenmesi hala tartışma konusudur. Down sendromlu, akut promyelositik lösemili ve çekirdek bağlayıcı faktör pozitif lösemili (t (8;21), inv (16) ve t(16;16)) AML'li çocuklar için CR1'de allo-HKHN önerilmemektedir. Günümüzde pediyatrik AML hastalarında HKHN, sitogenetik, moleküler biyoloji ve minimal rezidüel hastalık (MRD) değerlendirmesine dayalı olarak yüksek nüks riski taşıdığı düşünülen hastalara yapılmaktadır. Nükseden AML'li tüm çocuklara ikinci tam remisyonda (CR2) HKHN önerilmesi gerektiği konusunda fikir birliği vardır. Ayrıca yüksek riskli veya refrakter hastalığı olan çocuklara HKHN önerilmekte ve graft-versus-lösemi (GVL) etkisinden yararlanılmaktadır. İlk reindüksiyon kemoterapisi kürüne kötü yanıt veren, ikinci bir CR elde edemeyen ve ikinci kez nüks eden hastalara deneysel tedaviler veya tek başına palyasyon önerilebilir. Blast persistansı olan AML'de allo-HKHN ile ilgili veriler azdır, ancak sağkalım oranları genellikle kötüdür.

AML tanısı alan hastalarda yüksek riskli sitogenetik özellikleri aşağıda sıralanmıştır:

- 3q: inv(3)(q21.3q26.2)/t(3;3)(q21.3q26.2)/RPN1-MECOM,t(3;21)(q26.2;q22)/, RUNX1-MECOM, t(3;5)(q25;q34)/NPM1-MLF1 anomalileri
- t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK-NUP214
- inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3-GLIS2
- 11p15 yeniden düzenlenmesi NUP98-herhangi bir partner gen (örn;t(5;11)(q35;p15.5)/NUP98-NSD1, NUP98-KDM5A)
- t(4;11)(q21;q23.3)/KMT2A-AFF1 (MLL-MLLT2)
- t(6;11)(q27;q23.3)/KMT2A-AFDN (MLL-MLLT4)
- t(10;11)(p12.3;q23.3)/KMT2A-MLLT10
- t(10;11)(p12.1;q23.3)/KMT2A-ABI1
- t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A-MLLT1(MLL-ENL)
- 12p (ETV6) anomalileri: 12p13.2 yeniden düzenlenmesi/ETV6- herhangi bir partner gen, 12p.13.2 delesyonu/ ETV6 kaybı
- Monozomi 5/del(5q) 5q31 dahil, EGR1 kaybı
- Monozomi 7
- FLT3/ITD yüksek alelik oran

Nakil başarısı nasıl arttırılabilir?

1. **En uygun donörün seçilmesi:** Primer indüksiyon yetersizliği olan hastalarda bazı çalışmalarda MSD ile karşılaştırıldığında MUD nakillerde hayatta kalma oranı daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler, kemoterapiye dirençli olan bir grup hastanın allojenik hücreler sayesinde hayatta kaldığını göstermiştir. Uygun donör seçimi refrakter hastalık kontrolünü kolaylaştırabilir. Öldürücü hücre immünoglobulin benzeri reseptör (KIR) uyumsuzluğu olan donörleri seçmek fulminan graft versus-host hastalığına

(GVHD) neden olmadan hastalığı kontrol etmek için önerilmiştir, fare modelleri ve bazı klinik veriler tarafından desteklenmektedir. Buna ek olarak, haploidentik donörlerin kullanımında son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu nakillerde başarılı engraftman, GVHD ve transplant ilişkili mortalitede (TRM) azalma umut vericidir.

2. Hazırlama rejiminin seçimi: Işınlama? Artan doz yoğunluğu mu?: Pediatrik AML'de, miyeloablatif kemoterapi içeren hazırlık rejimleri, daha fazla geç etki ve ikincil malignite riskinde artış olan tüm vücut ışınlamasına tercih edilmektedir. AML'de hazırlayıcı tedavi olarak busulfan (Bu) ve siklofosfamid (Cy) standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Yüksek riskli hastalar için tüm vücut ışınlama (TBI) kullanılması ile ilgili çalışmalar vardır. Fakat Bu/Cy ile TBI karşılaştıran yetişkin randomize çalışmalarda sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. EBMT sonuçlarında da Bu/Cy ya da Cy/TBI kullanımında benzer sonuçlar görülmüştür. Relaps oranını azaltmak için TBI dozunun artırılması relaps dışı mortaliteyi artırabilir. İşaretlenmiş monoklonal antikorların RIC ile birlikte kullanılması başarıyı artırabilir. TBI ile ilişkili olarak dozun değiştirilmesi, Cy alternatifi yeni ajanlar eklenmesi ile ilişkili devam eden çalışmalarda sağkalımda iyileşme görülmemiştir.

3. Hazırlayıcı rejimde doz azaltılabilir mi? Ulusal donör programı (NMBT) sonuçlarına göre HLA tiplendirmesinde iyileşmeler, artmış donör havuzu, destek bakımında ilerlemeler nedeniyle son 10 yılda akut lösemide yaşam oranı artmakla birlikte relaps oranı da artmıştır. AML kemoterapisinin agresif olması, belirgin enfeksiyonlar ve organ fonksiyonlarının bozulması nedeniyle myeloablatif hazırlık rejimi (MAC) risklidir. Düşük yoğunluklu hazırlık rejimlerinin (RIC) kullanılması AML'li yaşlı yetişkinler için önemli bir ilerlemedir. Pediatrik transplantasyonda RIC kullanımında transplant ilişkili mortalite (TRM) yetişkin çalışmalarından daha düşük olmakla birlikte kür olasılığı da düşüktür. Bu nedenler RIC rejimlerinin sadece organ fonksiyonu bozulan, yıpranmış hastalarda kullanılması önerilir.

4. AML öncesi altta yatan hastalık varlığında hazırlık rejiminin seçilmesi: Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromu (IBMFS) ve diğer lösemi yatkınlığı sendromları olan çocuklar için MAC, TRM açısından çok toksik olabilir. Azaltılmış toksisiteli, treosulfan bazlı rejimler IBMFS'li çocuklarda ümit vericidir. Genel olarak, kalıtsal lösemi yatkınlığı sendromları olan ve TRM veya geç etkiler açısından yüksek risk taşıyan hastalar için TBI bazlı olmayan RIC veya azaltılmış toksisite rejimleri önerilmektedir.

- Schwachman-Diamond sendromunda (SDS) altta yatan kardiyopulmoner disfonksiyon, MAC'den sonra yüksek oranda TRM ile ilişkilendirilmiştir. Akciğer ve karaciğer disfonksiyonu olan çocuklarda, RIC' den (alemtuzumab, fludarabin[FLU], melfalan [MEL]) sonra 1,5 yıllık ortalama takip-te iyi sonuçlar bildirilmiştir.
- Fanconi anemisi (FA) olan hastalar, sekonder neoplazmlar için yüksek risk altındadır ve MAC' yi tolere edemezler. Radyasyondan kaçınan rejimler faydalıdır ve FLU tabanlı rejimler %25 oranında 1 yıllık TRM ve daha yüksek sağ kalım (OS) ile ilişkilendirilmiştir.
- Diskeratozis konjenitaya ikincil AML gelişen çocuklarda önemli geç organ disfonksiyonu (özellikle akciğer) ve ikincil neoplazmlar gelişebilir. Literatürdeki vaka serilerinde, FLU tabanlı RIC'nin erken TRM'yi azalttığını, ancak uzun vadeli takibin sınırlı olduğunu göstermektedir
- Genellikle monozomi 7 ile ilişkili olan GATA2 eksikliği, hematopoetik, bağışıklık ve lenfatik sistemleri etkileyebilir; HKHN, MDS/AML gelişiminden önce yapılırsa sonuçlar daha iyidir.
- Ailevi CEBPA mutasyonları çoğu taşıyıcıda AML ile sonuçlanır. AML genellikle kemoterapiyle (HKHN olmadan) tedavi edilebilir olsa da geç dönemde %50 tekrarlama oranı gözlenmiştir. Bu nedenle, germ hattı CEBPA mutasyonları olan AML için HKHN' nin kesin rolü konusunda bir fikir birliği olmasa da, özellikle diğer yüksek riskli özellikler mevcut olduğunda nakil yapılması önerilir.

5. Hipometilleyici ajanlar (HMA) ve yeni moleküllerin kullanılması: Yüksek riskli AML tanısı alan birçok çocuk erken dönemde toksisite (genellikle enfeksiyon) veya refrakter hastalık nedeniyle ölmektedir. Relaps yapan hastalarda yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık yarısı remisyona girememekte toksite, organ disfonksiyonu ya da enfeksiyon nedeniyle kaybedilmektedir. Desitabin, azasitidin gibi daha yeni kemoterapi ajanları alternatif yollarla hastalığın kontrolünde kullanılır ve daha az yan etki göstererek iyi bir performans ile hastanın transplanta alınmasını kolaylaştırır. Sorafenib FLT3-ITD mutasyonu olan hastalarda bu amaçla kullanılır. Transplant sonrası da bu ilaçların kullanımı remisyondan devamını sağlar. Pediatrik AML'de nüksü önlemek için HKHN sonrası HMA tedavisine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

6. Nakil öncesi MRD tespiti ve önemi: Hastanın nakil öncesi MRD durumu prognoz açısından çok önemlidir. Eğer hastada MRD pozitif ise ek kemoterapiyle negatifleştirilmeye çalışılmalıdır. Kümülatif toksiteler ve enfeksiyonlar transplant ilişkili mortaliteyi artırabilir. Nakil öncesinde MRD pozitif olan hastaların sağkalımının daha kötü olduğu bilinmektedir. Bu konuda pediatrik çalışmalar az olsa da, MRD+ hastalarda HKHN sonuçlarının kötü olması nakilden önce MRD remisyonu elde etme çabalarını desteklemektedir. Ancak, HKHN kemoterapiyle derin remisyona ulaşamayan hastalar için tek kurtarıcı seçenek olduğundan, sürekli hastalık özellikle de (PIF- Primary induction failure) nakil için kesin bir kontrendikasyon olmamalıdır. MRD remisyondaki hastalarla karşılaştırıldığında sağ kalım daha düşük olsa da, yetişkin çalışmalarında, nakil yapılan MRD+ hastalar arasında %20 ila %40'ında uzun süreli sağ kalım elde edildiği görülmüştür.

7. Transplant sonrası relapsın önlenmesi: Morfolojik nüksü olan hastaların çoğunluğu (>%5 blast) genellikle hastalık nedeniyle kaybedilirler. Nüks sonrası en önemli konu MRD takibi ile relapsı erken öngörebilmektir. Bu konuda hastalığa özgü moleküler belirteçler veya seri kimerizm çalışmaları donör hematopoezinin azalması, özellikle de

belirli hücre popülasyonlarının (örneğin, CD341) analiz edilmesi önemlidir.

8. Nakil sonrası immunsupresif tedavi (IST) süresi: Nakil sonrası IST kesilmesi potansiyel GVL aktivitesi olan donör kaynaklı T hücrelerinin inhibisyonunu ortadan kaldırmayı amaçlar. T hücre ayıklanmış HKHN'den sonra erken morfolojik nüks için siklosporinin aniden kesilmesi, erken evre kronik miyeloid lösemi (KML) dışındaki hastalıklar için sınırlı bir etkinliğe sahiptir. Yapılan çalışmalarda çoğu hastada 2 hafta içinde akut GVHD (aGVHD) gelişmiştir. Ancak, kemoterapiye başlanır başlanmaz IST'yi durdurmak genellikle mümkündür. GVHD daha sonra ortaya çıkarsa, IST' nin tekrar eklenmesi gerekebilir.

9. Profilaktik DLI yapılması: Myeloid lösemilerde DLI cevabı relaps KML olguları dışında iyi değildir. Genel olarak, DLI'den önce CR veya MRD negatifliğinin sağlanması önerilir. Bilinen risklere ve etkinlikle ilgili sınırlı verilere dayanarak, DLI tercihen nüks riski en yüksek olan hastalara HKHN' den sonraki 120. günden sonra uygulanır. DLI öncesi GVHD taraması ve risk değerlendirmesi esastır. EBMT pediatrik grup çalışmasında artan karışık kimerizm için haftalık izlem kullanmış ve kimerizm kaybında IST kesilmiş ve tam kimerizm geri gelene kadar izlemeye devam edilmiş. IST almayan veya karışık kimerizm olan hastalarda düşük doz DLI başlatılmıştır. Bu çalışmada DLI verilen grubun sağ kalımı yüksek bulunmuştur. Karışık donör kimerizmi (MC), değişken olarak artan nüks riskiyle ilişkilendirilmiştir ve bu da önleyici DLI çalışmalarını teşvik etmiştir. Yüksek riskli AML için profilaktik veya önleyici DLI'nin yararlı olup olmadığının tespiti için geniş kapsamlı pediatrik çalışmalara ihtiyaç vardır.

İkincil veya tMDS/tAML, yalnızca kemoterapi verilen hastalarda kötü prognozlu ve HKHN'yi tek küratif seçenek haline getirir. Çocukları da içeren retrospektif CIBMTR ve EBMT çalışma verileri, HKHN'yi takiben %30'luk bir sağ kalım bildirmektedir. Adoptif T hücresi veya NK hücresi immünoterapisi, DLI'dan daha çok hedefe yöneliktir.

10. TCR-T hücresi infüzyonları: Profilaktik immunsupresif kesimi ile karşılaştırıldığında spesifik TCR T hücreleri güvenli görünmektedir ve bir çalışmada yüksek riskli AML popülasyonunda kontrol grubuna kıyasla daha iyi sonuçlanmıştır.

11. NK hücre infüzyonları: NK hücreleri GVHD'yi indüklemeyiz ve HKHN sonrası nispeten güvenli görünmektedir, ancak nispeten kısa ömürleri ve infüzyon sonrası kalıcılıkları etkinliği sınırlayabilir. Etkinliği artırmak için NK hücre biyolojisi ve mühendisliğine odaklanan çalışmalar devam etmektedir.

12. CAR T hücreleri: Erken faz AML CAR T klinik denemeleri CD33 ve CD123'ü hedef almıştır, ancak ilgi çeken diğer hedefler arasında AML kısıtlı antijenler CLL-1, NKG2D, FLT3 ve CD7 yer almaktadır. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

13. FLT3 inhibitörleriyle İdame Terapisi: FLT3/ITD, sorafenib ve midostaurin gibi hedefe yönelik tirozin kinaz inhibitörleri kullanılan AML'deki ilk somatik mutasyonlardan biridir. İlk çalışmalar, sorafenibin relaps FLT3/ITD+ AML'li çocuklarda ve yetişkinlerde remisyona sağlayabileceği ve idame sorafenib kullanımının >5 yıllık CR ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. FLT3/ITD mutasyonlu hastalardaki nükslerin çoğu HCT sonrası ilk 12 ila 24 ayda meydana geldiği için, idameyi bu sürenin ötesine uzatmak sınırlı fayda sağlayabilir ve mevcut yetişkin denemeleri 1-2 yıllık idame önermektedir. FLT3/ITD+ AML için HKHN sonrası FLT3 inhibisyonunun, ön tedavide kullanılanlardan daha düşük dozlarda başlanması ve nakil sonrası dozun artırılması önerilmektedir.

Sonuç

AML de HKHN tedavisinde uzun vadeli başarı çok sayıda faktör ile ilişkilidir. Olumsuz risk özelliklerine sahip olanlar, yani sitomoleküler sapmalar veya indüksiyon tedavisine yetersiz yanıt verenler, CR1'de HKHN 'ye girdiklerinde en fazla faydayı görürler. Tüm hastalarda HKHN hazırlık rejimini seçmek için hastaya özgü risk faktörlerinin dikkate alınması esastır. Özellikle zor vakalarda bu durum prognoz açısından büyük önem taşımaktadır. Konjenital kemik iliği yetmezliği, trizomi 21 veya organ komorbiditeleri

olan hastalar TRM için daha yüksek risk altındadır. HKHN' nin temel amacı hastalığı ortadan kaldırmak ve nüksetmeyi azaltmak olsa da, özellikle nakilden sonra uzun bir yaşam beklentisi olan çocuklar için GVHD'yi azaltan ve geç etkileri en aza indiren stratejilerin eş zamanlı olarak geliştirilmesi esastır. Hastalık nüksü, AML'li hastalarda nakilden sonra tedavi başarısızlığının en önemli nedeni olmaya devam etmektedir ve FLT3/ITD+ hastalığı olan hastalar için FLT3 inhibitörleri, immünoterapötik ajanlar gibi nakil sonrası nüksetmeyi önlemeyi amaçlayan birkaç strateji umut vadetmektedir.

Kaynaklar

1. Masetti R, Muratore E, Gori D, Prete A, Locatelli F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis. Ann Hematol. 2022 Nov;101(11):2497-2506. Transplantation for AML in Children Paul A. Carpenter Woods et al.
2. Tarlock K, Sulis ML, Chewning JH, Pollard JA, Cooper T, Gamis A, Shenoy S, Kutny M, Horan J, Meshinchi S, Boelens JJ, Bleakley M, Carpenter PA, Kolb EA. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Pediatric Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes: Guidelines from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. Transplant Cell Ther. 2022 Sep;28(9):530-545.
3. Egan G, Tasian SK. Relapsed pediatric acute myeloid leukaemia: state-of-the-art in 2023. Haematologica. 2023 Sep 1;108(9):2275-2288.
4. Elgarten CW, Aplenc R. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. Curr Opin Pediatr. 2020 Feb;32(1):57-66.
5. Transplantation for AML in Children. Carpenter, Paul A. et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation, Volume 18, Issue 1, S33 - S39
6. Tarlock K, Sulis ML, Chewning JH, Pollard JA, Cooper T, Gamis A, Shenoy S, Kutny M, Horan J, Meshinchi S, Boelens JJ, Bleakley M, Carpenter PA, Kolb EA. Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Pediatric Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes: Guidelines from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. Transplant Cell Ther. 2022 Sep;28(9):530-545.

EBV İlişkili Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık Yönetimi

Dr. Zeynep Arzu YEĞİN

Gazi Üniversitesi, Ankara

Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH), solid organ veya allojeneik kök hücre nakli (AKHN) sonrasındaki immün baskılanma sürecinde gelişen, yüksek morbidite ve mortalite riski taşıyan bir komplikasyondur. PTLH olgularının %60-80'i Epstein Bar virüsü (EBV) ile ilişkilidir. EBV, Herpes virüs ailesine ait bir DNA virüsüdür. Toplumun %90'ından fazlası EBV yönünden seropozitiftir. Virüs birincil enfeksiyondan sonra B lenfositlerde latent durumda kalmakta, konakta gelişen immün yetmezlik durumunda reaktifte olmaktadır. EBV ilişkili PTLH (EBV-PTLH), anormal B hücre aktivasyonu ve sitotoksik T hücre fonksiyon kaybı sonucu ortaya çıkmaktadır. Allojeneik KHN sonrası EBV viremi insidansı %0.1-63 gibi geniş bir aralığa sahip iken, PTLH %0.2-20 oranında görülmektedir. T hücre depresyonu ve haploidentik AKHN sonrası insidans %20, akraba dışı AKHN sonrası %4-10, kordon kanı nakillerinde %4-5 ve uyumlu akraba içi nakillerde %1-3 sıklıkta bildirilmiştir. Allojeneik KHN sonrası gelişen PTLH olgularının hemen hepsi EBV ilişkili iken, solid organ transplantasyonu (SOT) sonrası olguların %50'sinin EBV ilişkili olduğu gösterilmiştir (1-13). SOT sonrası gelişen EBV-PTLH'nin %90'ından fazlası alıcı kaynaklı iken, AKHN sonrası gelişen EBV-PTLH olgularının büyük çoğunluğu verici kaynaklıdır (1,2,4,7,13). EBV-PTLH nakil sonrası erken dönemde, sıklıkla ilk bir yılda görülür. SOT sonrası olguların %50'si bir yıldan sonra ortaya çıkar ve EBV negatiftir. EBV⁺ ve EBV⁻ PTLH genetik olarak farklı özellikler sergilemektedir. EBV⁻ PTLH genetik olarak diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ile benzerlik göstermektedir. EBV⁻ PTLH sıklıkla germinal merkez benzeri iken, EBV⁺ PTLH germinal merkez dışıdır (1,3,7,8,10,12).

Risk Faktörleri

PTLH gelişimi için tanımlanan risk faktörleri; yaş, alıcı ve vericinin EBV serolojisi yönünden uyumu, HLA uyumsuzluk derecesi, posttransplant immünsupresif tedavinin (İST) tipi ve yoğunluğu, kordon kanı nakilleri, T hücre depresyonu, antitimosit globulin (ATG) ve Alemtuzumab gibi ilaçların kullanımı, azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi, splenektomi, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, BK virüs enfeksiyonu, HHV-8 enfeksiyonu, akut veya kronik graft versus host hastalığı (GvHH) ve mezenkimal kök hücre infüzyonudur. Altta yatan primer hastalığın malign karakterde olması da PTLH riskini artırmaktadır (1-8,10,11,13). Hastalar üç farklı risk grubunda değerlendirilir. Otolog KHN alıcıları düşük risk grubunu oluşturur. Ek risk faktörü olmayan HLA uyumlu akraba nakiller standart riskli kabul edilirken, en az bir risk faktörünün eşlik etmesi, akraba dışı nakiller, kordon kanı ve alternatif vericilerden yapılan nakiller yüksek risk grubunu oluşturmaktadır (12). Bununla birlikte, yaş, Rituksimab yanıtızlığı, trombositopeni, lökopeni, ektranodal tutulum ve $\geq$ grade II akut GvHH varlığı prognoz üzerine etkisi gösterilmiş klinik parametrelerdir (7). GvHH profilaksisi olarak kullanılan posttransplant siklofosamid ve sirolimus ile EBV-PTLH insidansının azaldığı gösterilmiştir (3).

Klinik Bulgular

En sık eşlik eden klinik bulgular; ateş, lenfadenopati, tonsil hipertrofisi, karın ağrısı, diyare, bulantı ve kusmadır. Hepatit, kolit, nefrit, serebrit, pnömoni ve mukokutanöz ülser gibi

organ tutulumu ile ilişkili bulgular da görülebilir. Ayırıcı tanıda GvHH ve diğer viral enfeksiyonlar dışlanmalıdır (3,6-8,10,12). Olguların yaklaşık %5-20'sinde santral sinir sistemi (SSS) tutulumu görülebilirken, %20-30 olguda gastrointestinal tutulum mevcuttur. Klinik evrelemede hastalığın nodal veya ektranodal; sınırlı veya yaygın oluşuna göre değerlendirme yapılmaktadır. Evreleme için Ann Arbor ve PET BT temelli Lugano sınıflaması kullanılmaktadır (8,10,12,13).

Histopatolojik Sınıflama

PTLH, heterojen bir grup hastalıktır. Histopatolojik sınıflama 2022'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO-V) ve Uluslararası Uzlaşım Sınıflaması (ICC) tarafından güncellenmiştir.

WHO-V PTLH Sınıflaması (9,13,14-16)

- İmmün yetmezlik/disregülasyon zemininde gelişen hiperplaziler: Destrüktif olmayan PTLH'nin üç alt grubunu içerir (Plazmasitik hiperplazi PTLH, infeksiyöz mononükleoz PTLH, florid folliküler hiperplazi PTLH).
- İmmün yetmezlik/disregülasyon zemininde gelişen lenfoproliferatif bozukluklar: Polimorfik PTLH.
- İmmün yetmezlik/disregülasyon zemininde gelişen lenfomalar: Monomorfik PTLH.

ICC 2022 Sınıflaması (9,13,14-16)

- Destrüktif olmayan PTLH (plazmasitik hiperplazi PTLH, infeksiyöz mononükleozis PTLH, florid folliküler hiperplazi PTLH)
- Polimorfik PTLH
- Monomorfik PTLH
- Klasik Hodgkin PTLH

Destrüktif olmayan lezyonların hemen hepsinde EBV pozitifdir. Poliklonal B lenfositler ve T lenfositlerden oluşan benign lenfoid proliferasyon mevcuttur, lenf nodu yapısı korunmuştur. Monomorfik PTLH'lerin %10-48'i EBV negatiftir. B, T veya NK hücreler tarafından oluşturulan klonal lenfoid proliferasyon izlenir. Olguların %50-75'i DBBHL yapısındadır. Plazmasitoid, Hodgkin, T ve NK PTLH oldukça nadir görülür ve olguların büyük çoğunluğu EBV negatiftir. Polimorfik PTLH sıklıkla EBV pozitifdir; monoklonal veya poliklonal olabilir (8,10).

Tanı

Tanı, eksizyonel lenf nodu biyopsisinin histopatolojik olarak incelenmesiyle konur (2,11,12). Biyopsi, tercihen pozitron emisyon tomografisinde (PET BT) en yüksek metabolik aktiviteye sahip lenf nodundan yapılmalıdır. Dokuda EBV-encoded RNA'nın in situ hibridizasyon (EBER-ISH) yöntemiyle gösterilmesi yüksek duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. Immunohistokimyasal olarak CD3, CD20, CD79a, PAX5 ve kappa/lambda hafif zincir boyaması yapılmalıdır. EBV-LMP1 ve EBV-EBNA2 latent enfeksiyonun tespiti ve EBV ilişkili diğer lenfomaların ayırıcı tanısı için önemlidir. B hücreli PTLH'nin büyük bölümüne IGHV gen mutasyonları eşlik eder. MYC, NRAS ve TP53 mutasyonu monomorfik PTLH'de izlenir. BCL-6 mutasyonları polimorfik PTLH olgularının %43'ünde görülür (2,3,6-8,10,12,13). Evreleme için PET BT ve kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır. Nörolojik bulgu varlığında beyin omurilik sıvısının analizi ve/veya kraniyal/spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gerekebilir. PET BT'nin tanısal duyarlılığı %85-90 iken, özgünlüğü %90 düzeyindedir. Pozitif öngörücü değeri %85, negatif öngörücü değeri %93 olarak bildirilmiştir. Biyopsi yapılamayan olgularda PET BT ve EBV viremisinin gösterilmesi ile tanı konulabilir (2,3,5,7,12). Olası EBV-PTLH tanısı, lenfadenopati, hepatosplenomegali veya diğer son organ bulgularıyla beraber EBV viremisinin gösterilmesiyle konur. Kanıtlanmış EBV-PTLH'de doku tanısı gerekmektedir. EBV nükleik asit veya proteinleri doku biyopsisinde gösterilmeli ve eşlik eden son organ bulguları olmalıdır (3,12).

EBV Viral Yük İzlemi

Tüm hastalara ve vericilere nakil öncesi EBV serolojisi bakılmalıdır. EBV serolojisi uyumlu olan vericiyle yapılan nakillerde EBV reaktivasyon ve PTLH riski daha düşüktür. Allojeneik KHN sonrası gelişen PTLH genellikle verici kaynaklıdır, bu nedenle vericinin EBV yönünden seropozitif olması risk faktörü olarak kabul edilmektedir (12). EBV viral yük izlemi için önerilen yöntem kantitatif polimeraz zincir reaksiyonudur (PCR). Allojeneik KHN'de PCR'ın pozitif öngörücü değeri %25-40, negatif öngörücü değeri %67-86 arasında değişmektedir (7,8,13). Eşik değer konusunda ortak bir görüş bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda 1000 kopya/mL, 10,000 kopya/mL ve

40,000 kopya/mL gibi farklı değerler temel alınmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, 2011 yılında, uluslararası standardizasyonu sağlamak adına, birimi IU/mL olarak güncelleştirilmiştir. Preemptif tedavi için eşik değer 1000-10,000 IU/mL olarak kabul edilmektedir. Son çalışmalarda genellikle 1000 IU/mL eşik değer olarak kullanılmaktadır. Tek pozitif değerden ziyade ardışık ve artan titrelerde pozitiflik anlamlı kabul edilmeli ve izlem hasta bazında bireyselleştirilerek düzenlenmelidir (2,3,5,7,10,13). EBV-DNA tam kan, plazma, serum veya periferik mononükleer hücrelerde ölçülebilmektedir. Örnek tercihi konusunda standart bir öneri bulunmamaktadır. Tam kanda ve lenfositlerde ölçülen EBV-DNA'nın, erken dönemde yüksek düzeyde saptanabilmesi nedeniyle, reaktivasyon izleminde kullanılması önerilirken, EBV-PTLH'nin tanısı ve tedavi izlemi için plazmanın daha özgün olduğu gösterilmiştir. EBV spesifik T hücre immünitesini ölçen tanısal testler üzerinde çalışmalar devam etmektedir (2,3,7,17). ECIL-VI kılavuzuna göre EBV-DNA izlemine AKHN sonrası ilk ayda başlanmalı ve haftada bir izleme devam edilmelidir. Nakil sonrası yaklaşık dört ay süreyle izleme devam edilmesi önerilmektedir. Yetersiz T hücre yapımı, aktif tedavi edilen GvHH, haploidentik nakil, T hücre depleasyonu, ATG/Alemtuzumab kullanımı veya erken EBV reaktivasyonu öyküsü mevcut ise uzun süre izlem önerilmektedir. Yüksek riskli hastalarda, virüsün replikasyon süresi (56 saat) göz önünde bulundurularak, daha sık aralıklarla izlem yapılmalıdır. T hücre depleasyonu ve GvHH yokluğunda hastalara, düşük riskli olmaları nedeniyle, rutin EBV-DNA takibi önerilmemektedir (3,7,12).

Tedavi

Profilaktik Tedavi

EBV seropozitif asemptomatik hastalara EBV viremisini önlemek amacıyla uygulanan tedavidir. Nakil öncesi veya nakil sonrası erken dönemde uygulanan profilaktik Rituksimab tedavisinin B hücre depleasyonu yaparak EBV viremi ve PTLH riskini azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, preemptif tedaviyle karşılaştırıldığında, profilaktik Rituksimab tedavisinin EBV viremisini azaltırken PTLH insidansı, mortalite ve genel sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Rituksimab'ın toksisite ve yan etki profili (uzamış sitopeni, hipogamaglobulinemi, enfeksiyon) göz önünde bulundurularak profilaktik tedavinin sadece yüksek riskli hastalara uygulanması önerilmektedir. Rituksimab alan hastalarda CD20 lenfoma insidansının arttığı da bilinmektedir. EBV'ye yönelik sitotoksik T hücreleri (EBV-CTL) kullanılarak yapılan adoptif immünoterapinin de profilakside etkinliği gösterilmiştir, ancak uygulama alanı sınırlıdır. Asiklovir, Gansiklovir, Foskarnet ve Sidofovir gibi antiviral ajanların in vitro etkinlikleri gösterilmesine karşın klinik uygulamada etkinlikleri kanıtlanamamıştır. EBV için profilaktik antiviral tedavi, interferon veya intravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisi önerilmektedir (2-5,7,8,10,12).

Preemptif Tedavi

EBV viremisi saptandığında EBV-PTLH'yi önlemek amacıyla uygulanan tedavidir. EBV-PTLH gelişimi açısından yüksek riskli ve EBV viremisi olan asemptomatik hasta grubuna uygulanır. Tedavinin hedefi EBV-DNA'nın negatifleşmesini sağlamaktır. ECIL-VI kılavuzunda preemptif tedavi için belirli bir eşik değeri önerilmemektedir. Tek pozitif değerden ziyade ardışık ölçümlerde gözlenen titre artışları anlamlı olarak kabul edilmelidir (6,12). Rituksimab preemptif tedavide ilk sırada önerilen ajandır. 375 mg/m² dozunda haftada bir uygulanması önerilmektedir. EBV-PCR negatifleşinceye kadar kullanılmalıdır, genelde 1-4 doz yeterli olmaktadır. 100 mg/m² gibi daha düşük dozlarda da etkili olduğu gösterilmiştir. Rituksimab öncesinde hepatit B serolojisi kontrol edilmeli, gerekli durumlarda ikincil profilaksi uygulanmalıdır. Graft versus host hastalığı yokluğunda Rituksimab ile birlikte İST doz azaltımı da yapılabilir. Rituksimab'ın fatal enfeksiyonlara neden olarak mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir, bu nedenle uzamış sitopeni ve hipogamaglobulinemi yönünden yakın izlem önem taşımaktadır. EBV viremisi olan hastalarda preemptif Rituksimab'ın PTLH dönüşümünü önlediğine dair bilimsel veri bulunmamaktadır. Preemptif tedavide EBV-CTL ile hücrel tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir ancak uygulama alanı sınırlıdır. Antiviral ilaçların preemptif tedavide yeri yoktur (3,4,6-8,10,12).

EBV İlişkili Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık Tedavisi

İlk Sıra Tedavi

Olası veya kanıtlanmış EBV hastalığında uygulanan tedavidir. ECIL-VI kılavuzunda, AKHN sonrası gelişen EBV-PTLH'de ilk sıra tedavide Rituksimab monoterapisi önerilmektedir. Genellikle haftalık dört doz şeklinde uygulanmaktadır, artan dozlarda CD20 ifadenemesinin azaldığı, bu nedenle tedavinin etkinliğinin olumsuz yönde etkilenebileceği öngörülmektedir. Rituksimab ile yanıt oranları yaklaşık %60-80 düzeyine ulaşırken iki yıllık genel sağkalım oranı %50 olarak bildirilmiştir. Toplam ve tam yanıt oranları polimorfik olgularda %44-79; monomorfik olgularda %20-55 arasında değişmektedir. Allojeneik KHN alıcılarında tek başına İST doz azaltımının tedavide etkili olmadığı gösterilmiştir, beraberinde graft rejeksiyonu ve GvHH riski de bulunmaktadır. Genellikle destrüktif olmayan ve polimorfik tipte uygulanmaktadır; monomorfik PTLH, EBV negatifliği, yüksek tümör yükü, yüksek laktat dehidrojenaz düzeyi, çoklu organ tutulumu, ileri yaş, B semptomlarının varlığı ve ileri evre hastalık tedavi yanıtını olumsuz etkileyen faktörlerdir. İST doz azaltımı sırasında steroid dışı ilaç dozlarının en az %20 oranında azaltılması önerilmektedir. Doz azaltımından 2-4 hafta sonra hastalık değerlendirmesi yapılmalıdır. Yanıt oranları değişken olmakla birlikte EBV-ilişkili olanlarda sonuçların daha iyi olduğu bilinmektedir. Kalıcı yanıt oranları ise %10-20'nin altındadır. Bu nedenle Rituksimab ile kombine uygulanması önerilmektedir. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olan hastalar için standart bir öneri bulunmamaktadır. Primer SSS lenfomasında uygulanan kemoimmünoterapi (KİT) protokolleri, yüksek doz Ara-C ve Metotreksat içeren rejimler kullanılabilir. İntratekal Rituksimab, EBV-CTL tedavisi ve radyoterapi diğer tedavi seçenekleridir (1-5,7-12,18). Tedavi yanıtının sağlanması için PTLH ilişkili tüm belirti ve bulguların kaybolması ve EBV-PCR'ın negatifleşmesi gerekmektedir. Rituksimab yanıtı için tedavinin birinci haftasında titrede en az 1 log₁₀ azalma olması beklenmektedir (12).

İkinci Sıra Tedavi

Rituksimab başarısızlığı durumunda uygulanabilecek ikinci sıra tedavi seçenekleri; hücrel tedaviler [donör lenfosit infüzyonu (DLİ), EBV-CTL] ve KİT kombinasyonla-

rıdır. EBV seropozitif vericiden alınan DLİ T hücre aktivasyonunu destekleyebilir, ancak beraberinde GvHH riski bulunmaktadır. Bu nedenle, ön planda EBV-CTL tedavisi önerilmektedir; vericinin seronegatif olduğu durumlarda ve kordon kanı nakillerinde üçüncü verici seçeneklerinin de etkin olduğu gösterilmiştir. Her iki grupta da uzun dönem remisyonun %60 oranında sağlandığı bildirilmiştir. Rituksimab ile birlikte ardışık olarak kullanıldığında yanıt oranlarının arttığı görülmüştür. Yüksek maliyet ve verici sorunu nedeniyle uygulama alanı sınırlıdır. DLİ ile karşılaştırıldığında GvHH riski çok düşüktür (2-8,12). Kimerik antijen reseptör (CAR) T hücre tedavisinin etkinliği relaps/refrakter DBBHL'da gösterilmiştir. EBV-PTLH'deki deneyim SOT sonrası yapılan olgu temelli çalışmalardan oluşmaktadır ve yanıt oranları düşüktür. En önemli riski graft rejeksiyonudur. Sitokin salınımı sendromu, nörotoksisite ve nefrotoksisite gibi ciddi yan etkiler risk oluşturmaktadır. SOT hastalarında yapılan geriye dönük çalışmalarda, relaps/refrakter hastalarda CAR T toplam yanıtının %64, tam yanıtın %55 olduğu gösterilmiştir. İki yıllık ilerlemesiz ve genel sağkalım sırasıyla %35 ve %58 olarak rapor edilmiştir. Ancak hastaların %14'ünde allograft rejeksiyonu izlenmiştir. Allojeneik KHN alıcılarında EBV-CTL etkinliğine yönelik yapılan bir başka çalışmada ise hastaların %85'inde kalıcı tam yanıt elde edilmiştir. Uzun dönem izlemde EBV-CTL yanıtının korunduğu gösterilmiştir (2,3,7,10,11,13). KİT; sitopeni, enfeksiyon ve graft rejeksiyonu riski nedeniyle, relaps/refrakter olgulara saklanmalıdır. Cerrahi, IVIG, interferon, aşılama ve antiviral ajanların tedavide yeri yoktur. Bununla birlikte, viral timidin kinazın farmakolojik aktivasyonunu sağlayan histon deasetilaz inhibitörleri, Lenalidomid ve Bortezomib gibi immümodülatör tedavilerle yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (3,8,11,12). Daratumumab, Blinatumomab, Bruton kinaz inhibitörleri, Polatuzumab, mTOR inhibitörleri (Everolimus), Brentuksimab ve kontrol noktası inhibitörleri (Nivolumab) gibi yeni ajanların EBV-PTLH tedavisinde kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (2,5,7,10,11,18).

Ulusal Kapsamlı Kanseri Ağı (NCCN) kılavuzunda PTLH tedavisi histolojik alt gruplara göre düzenlenmiştir. Destrükatif olmayan PTLH (ICC)/Hiperplazi'de (WHO-V) ilk sıra tedavide İST azaltımı; kalıcı veya ilerleyici hastalığı olanlarda ise Rituksimab önerilmektedir.

Monomorfik PTLH (ICC)/İmmün yetmezlik veya disregülasyon zemininde gelişen lenfomalar (WHO-V) grubunda ilk sırada İST azaltımı ve/veya Rituksimab veya KİT düşünülebilir. İlk sıra tedavi ile kısmi yanıt veya kalıcı/ilerleyici hastalık saptanan olgularda tedavi yoğunlaştırılmalıdır. İlk sırada KİT uygulanan hastalar relaps/refrakter DBBHL gibi tedavi edilmelidir. Bu hasta grubunda EBV-CTL tedavisi de düşünülebilir. Polimorfik PTLH (ICC)/İmmün yetmezlik veya disregülasyon zemininde gelişen polimorfik lenfoproliferatif bozukluklar (WHO-V) grubunda ise benzer şekilde İST azaltımı ve/veya Rituksimab veya KİT uygulanabilir. Lokalize hastalıkta İST azaltımı, tutulu alan radyoterapisi, cerrahi, monoterapi ya da kombinasyon şeklinde Rituksimab tedavisi uygulanabilir. Dirençli hastalıkta adoptif immunoterapi yöntemleri, KİT veya klinik çalışma düşünülmelidir (13).

Sonuç

EBV-PTLH; hematolog, onkolog, hematopatolog ve transplant ekibinden oluşan çok disiplinli bir yaklaşımla tedavi edilmelidir. EBV viremi için standart bir eşik değeri belirlenmesi önem taşımaktadır. Geliştirilen tedavi yöntemlerine rağmen hala yüksek oranda mortaliteye neden olan PTLH için tedavi hedefi olabilecek yeni biyobelirteçler tanımlanmalıdır. Hücrel tedaviler, yeni antiviral ajanlar ve hedefe yönelik tedaviler konusunda çalışmalar devam etmektedir. Genetik özellikler temel alınarak moleküler heterojenitenin aydınlatılması, bu bağlamda sınıflamanın güncellenmesi ve detaylandırılması gerekmektedir. Genetik ve moleküler düzeyde risk değerlendirmesinin yapılması ve böylelikle tedavinin bireyselleştirilmesi önem taşımaktadır. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi için tümör genetiği, immün mikroçevre ve immünsupresyonun rolü aydınlatılmalıdır. EBV-PTLH ile ilgili çalışmalar genellikle az sayıda hasta ile yapılmış geriye dönük çalışmalardır. EBV viremi olan her hastada PTLH gelişmediği gibi, PTLH ilişkili mortalite oranları da birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda sonuçların noktası genel sağkalım olmalıdır. Hastalık ilişkili ölüm riskinin azaltılması hedeflenirken beraberinde toksisite ve relaps dışı mortalite de dikkate alınmalıdır (18). Yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için klinik araştırmalara, ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Dierickx D, Pociupany M, Natkunam Y. Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorders: new insights in pathogenesis, classification and treatment. *Curr Opin Oncol* 2022;34(5):413-421. doi: 10.1097/CCO.0000000000000885.
2. Lindsay J, Othman J, Heldman MR, Slavin MA. Epstein-Barr virus posttransplant lymphoproliferative disorder: update on management and outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2021;34(6):635-645. doi: 10.1097/QCO.0000000000000787.
3. Liu L, Zhang X, Feng S. Epstein-Barr virus-related post-transplantation lymphoproliferative disorders after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24(7):1341-1349. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.02.026.
4. Clerico M, Dogliotti I, Aroldi A, Consoli C, Giaccone L, Bruno B, Cavallo F. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: biology and treatment options. *J Clin Med* 2022;11(24):7542. doi: 10.3390/jcm11247542.
5. Law N, Logan C, Taplitz R. EBV reactivation and disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients and its impact on HSCT outcomes. *Viruses* 2024;16(8):1294. doi: 10.3390/v16081294.
6. Ru Y, Chen J, Wu D. Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) after hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2018;101(3):283-290. doi: 10.1111/ejh.13131.
7. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant* 2020;55(1):25-39. doi: 10.1038/s41409-019-0548-7.
8. Fujimoto A, Suzuki R. Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorders after hematopoietic stem cell transplantation: pathogenesis, risk factors and clinical outcomes. *Cancers (Basel)* 2020;12(2):328. doi: 10.3390/cancers12020328.
9. Amengual JE, Pro B. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorder. *Blood* 2023;142(17):1426-1437. doi: 10.1182/blood.2023020075.
10. Lee M, Abousaud A, Harkins RA, Marin E, Balasubramani D, Churnetski MC, Peker D, Singh A, Koff JL. Important considerations in the diagnosis and management of post-transplant lymphoproliferative disorder. *Curr Oncol Rep* 2023;25(8):883-895. doi: 10.1007/s11912-023-01418-0.
11. Dierickx D, Vergote V. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *Hemasphere* 2019;3(Suppl):74-77. doi: 10.1097/H59.0000000000000226.
12. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica* 2016;101(7):803-11. doi: 10.3324/haematol.2016.144428.
13. Posttransplant lymphoproliferative disorders. *B Cell Lymphomas, NCCN Guidelines Version 2.2025*.
14. El-Mallawany NK, Rouce RH. EBV and post-transplant lymphoproliferative disorder: a complex relationship. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2024;2024(1):728-735. doi: 10.1182/hematology.2024000583.
15. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, Brousset P, Cerroni L, de Leval L, Dirnhofer S, Dogan A, Feldman AL, Fend F, Friedberg JW, Gaulard P, Ghia P, Horwitz SM, King RL, Salles G, San-Miguel J, Seymour JF, Treon SP, Vose JM, Zucca E, Advani R, Ansell S, Au WY, Barrionuevo C, Bergsagel L, Chan WC, Cohen JL, d'Amore F, Davies A, Falini B, Ghibrial IM, Goodlad JR, Gribben JG, Hsi ED, Kahl BS, Kim WS, Kumar S, LaCasce AS, Laurent C, Lenz G, Leonard JP, Link MP, Lopez-Guillermo A, Mateos MV, Macintyre E, Melnick AM, Morschhauser F, Nakamura S, Narbaitz M, Pavlovsky A, Pileri SA, Piris M, Pro B, Rajkumar V, Rosen ST, Sander B, Sehn L, Shipp MA, Smith SM, Staudt LM, Thieblemont C, Tousseyn T, Wilson WH, Yoshino T, Zinzani PL, Dreyling M, Scott DW, Winter JN, Zelenetz AD. The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022;140(11):1229-1253. doi: 10.1182/blood.2022015851.
16. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, Bhagat G, Borges AM, Boyer D, Calaminici M, Chadburn A, Chan JKC, Cheuk W, Chng WJ, Choi JK, Chuang SS, Coupland SE, Czader M, Dave SS, de Jong D, Du MQ, Elenitoba-Johnson KS, Ferry J, Geyer J, Gratzinger D, Guitart J, Gujral S, Harris M, Harrison CJ, Hartmann S, Hochhaus A, Jansen PM, Karube K, Kempf W, Khoury J, Kimura H, Klapper W, Kovach AE, Kumar S, Lazar AJ, Lazzi S, Leoncini L, Leung N, Leventaki V, Li XQ, Lim MS, Liu WP, Louissaint A Jr, Marcogliose A, Medeiros LJ, Michal M, Miranda RN, Mitteldorf C, Montes-Moreno S, Morice W, Nardi V, Naresh KN, Natkunam Y, Ng SB, Oschlies I, Ott G, Parrens M, Pulitzer M, Rajkumar SV, Rawstron AC, Rech K, Rosenwald A, Said J, Sarkozy C, Sayed S, Saygin C, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Sohani AR, Tooze R, Traverse-Glehen A, Vega F, Vergier B, Wechalekar AD, Wood B, Xerri L, Xiao W. The 5th edition of the World Health Organization Classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
17. Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13652. doi: 10.1111/ctr.13652.
18. Storek J, Lindsay J. Rituximab for posttransplant lymphoproliferative disorder - therapeutic, preemptive, or prophylactic? *Bone Marrow Transplant* 2024;59(1):6-11. doi: 10.1038/s41409-023-02155-5.

ECIL'de Yeni Ne Var?

Dr. Zühre KAYA

Gazi Üniversitesi, Ankara

Avrupa kök hücre nakli (EBMT), Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu (EORTC), Avrupa lösemi ağı (ELN) gibi grupların enfeksiyon hastalıkları ile ilgilenen uzmanlarının öncülüğünde lösemilerde enfeksiyonlar üzerine ilk kez 2005 yılında düzenlenen konferans ile ECIL kılavuzlarının oluşturulması planlanmıştır. Bu kılavuzlar lösemi ve kök hücre nakli yapılan hastalarda gelişen bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar üzerine yapılan araştırmaların uluslararası uzmanlar tarafından değerlendirilerek her 2 yılda bir revize edilmesi ile hazırlanmıştır. Bu yazıda şimdiye kadar yayınlanan tüm kılavuzun özeti ve kanıt düzeyine göre önerileri sunulmuştur.

a-Bakteriyel enf. lar: ECIL 1, 4 ve 8 no lu kılavuzlardan hazırlanmıştır.

i.Profilaksi: Yüksek riskli hastaların bakteriyel enf.lara bağlı febril epizodlarının önlenmesinde profilaktik olarak kinolonlar önerilir (AI). Profilaksi kemoterapi (KT) ile eş zamanlı (sadece siklofosfamidin bitiminden 24-48 saat sonra başlanabilir (AIII)) başlanıp nötropeni çözülene veya ampirik antibiyotik başlanana kadar devam edilir (AII).

ii.Ampirik tedavi:Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde β -laktam (BL) ve aminoglikozid (AGA) kombinasyonu rezistansı önlemek için önerilmezken (BI) agresif *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyondan şüpheleniliyorsa veya hastada sepsis, septik şok durumu varsa başlanabilir (CIII); aksi takdirde sadece kanıtlı *Pseudomonas* enf. veya pnömoni için başlanması tavsiye edilmez (CIII). Böyle durumlarda BL monoterapisinin BL+AGA kombinasyonu kadar etkin olduğu (AI) ve kombine tedavinin daha fazla nefrotoksisite ve ototoksisiteye neden olduğu bildirilmiştir (AI). Ayrıca günlük tek doz AGA'nın, multi doz AGA kadar etkili ve daha az nefrotoksik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (AI). Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde glikopeptid antibiyotikler metisilin veya penisilin dirençli gram (+) kolonizasyonunda, septik şok, kateter, cilt ve yumuşak doku enf. da başlanabilir (CIII); aksi takdirde hastada ilk veya perzistan ateş durumunda başlanması tavsiye edilmez (DI). Hemodinamik olarak stabil hastalarda nötropeni süresine ve nötrofil sayısına bakılmaksızın en az 48 saat ateşsiz hastalarda 72 saat kullanımdan sonra ampirik antibiyotikler kesilebilir (BII).En az 4 gün afebril olan hastada enf. bulguları kaybolduysa ve etkenin mikrobiyolojik olarak eradike edildiği gösterildiyse en az 7 günlük antibiyotik sonrası tedavi kesilebilir (BIII). Antibiyotik kesildikten sonra hasta nötropenikse en az 24-48 saat hastanede profilaktik kinolonlarla izlenebilir (CIII).ECIL 8 kılavuzu da ateş düştü ve klinik düzeldiyse ampirik antibiyotiğin erken kesilmesini önermektedir.

iii.Dirençli bakteriyel enf. tedavisi: Hastanın önceden dirençli patojenle kolonizasyonu, karbapenemaz üreten *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* etkenleri, MRSA (metisiline dirençli stafilokok), VRE (vankomisine dirençli enterokok), uzun süreli-tekrarlayan hastane yatışı (yoğun bakım) ve antibiyotik kullanımı riskli durumlardır.

b-Viral enf. lar: ECIL 2, 4, 5, 6, 7 ve 10 no lu kılavuzlardan hazırlanmıştır. Primer enf. Önceden seronegatif olduğu bilinen bir hastada serolojik olarak virusun tespiti. Rekkuren enf. seropozitif hastada immünbaskılanma durumunda virusun reaktif olmasıdır. Haplo, kor-don kanı, akraba dışı uyumsuz allogeneik kök hücre nakli (Allo-KHN), T hücre depleksyonu (TCD), alemtuzumab kullanan, evre III/IV GVHD ve ağır lenfopenik ($CD3 < 300/\mu L$) olgular

rekkrens için yüksek riskli iken KT, otolog KHN, kardeş allo-KHN olgular düşük risklidir. Canlı aşılar Ruxolotinib ve tirozin kinaz inhibitörü alan hastalarda kontrendikedir. Multipl myelom, KLL ve lenfomada pnömonokok enfeksiyon riski fazla olduğundan bu haslara aşılmalıdır.

1. HSV enf.: Erişkin hastaların %80'den fazlası Herpes simpleks virus (HSV) seropozitif olduğundan primer enf. nadir olup sıklıkla latent virus reaktivasyonu şeklinde görülür. Olguların %85-90'ı oro-facial, %10-15'i genital bölgede yer alan mukokütanöz HSV enf'dur. Olguların %2-3 de HSV pnömoni, hepatit, meningoensefalit ve myelosupresyon görülür. Lösemili olgularda KT veya KHN öncesi HSV serolojisi test edilmelidir (BII). KT veya KHN sonrası HSV enf. tanısında rutin kültür veya PCR taraması önerilmez (CIII). HSV meningoensefalit tanısında BOS da HSV PCR endikedir (AII). **Profilaksi:** HSV seropozitif lösemili hastalara KT(BIII) ve allo-KHN(AI) sonrası 3-5 hafta boyunca profilaktik asiklovir kullanımı önerilir. Ancak steroid gerektiren GVHD varlığında HSV profilaksi süresi uzatılır (BII). **Tedavi:** HSV enf'da asiklovir tedavisi önerilir (AI).

2. EBV enf.: HHV-4 olarak da adlandırılan bir DNA virusudur (7, 8). **Primer enf.:** 1) Enfeksiyöz mononukleozis, 2) Kronik aktif EBV enf. 3) X-link lenfoproliferatif sendrom. 4. Hemofagositik sendrom **EBV ilişkili tümörler:** 1) Lenfoproliferatif hastalık, 2) Lenfomalar, 3) Nazofarengeal karsinoma 4) NK lösemi **EBV ilişkili posttransplant hastalık:** 1) Ensefalit/myelit 2) Pnömoni 3) Hepatit 4) Oral lökoplaki.

Olası EBV hastalığı: Biyopsisiz hepatosplenomegali, lenfadenopati+EBV DNA (+). **Kanıtli EBV hastalığı (Posttransplant lenfoproliferatif hastalık-PTLH):** Organ biyopsisinde EBV nin saptandığı neoplastik lenfoproliferasyondur. EBV ilişkili PTLH histolojik tanısı için en az 2 kriter gereklidir. 1.Lenfoproliferasyona bağlı hücresel bütünlüğün bozulması 2.Viral belirleyicilerle monoklonal veya poliklonal hücre popülasyon varlığı 3.Hücrelerde EBV enf. varlığı (DNA, RNA, protein). EBV nükleik asit olması tanı için yeterli değildir.

EBV ilişkili PTLH için yüksek riskli nakiller (AII) öncesi alıcı ve vericilerde EBV antikörleri test edilmesi önerilirken düşük riskli nakillerde (DIII) rutin tarama önerilmez. EBV seronegatif alıcıya seropozitif vericiden nakil yapılırsa PTLH riski fazladır (BII).

Hem alıcı hem de vericinin EBV seropozitif olması mevcut EBV sitotoksik T lenfosit (CTL) nedeniyle koruyucu olabilir (CIII). Yüksek riskli nakillerde EBV DNA'nın kantitatif PCR ile moniterizasyonu nakilden sonra en erken 4. hafta da başlayıp (AII) 4 ay sonuna kadar haftalık takip önerilir (BII). Plazma da saptanan EBV yükü tam kan veya serumdaki EBV yükünden daha çok EBV-PTLH ile ilişkilidir (AII). Kesin tanı doku biyopsisinde ve histolojik olarak EBV nin gösterilmesidir (AII). EBV-PTLH gelişirse antiviral (DII) ve IVIG (DIII) tercih edilmez.

3. CMV enf.: HHV-5 olarak da adlandırılan bir DNA virusudur. **CMV enf.:** Semptomatik hastalarda organ tutulum bulgusu olmaksızın CMV antijen pozitifliğinin saptanmasıdır. **CMV hastalığı:** CMV ile enfekte doku ve organdan biyopsi ile CMV nin tespit edilmesidir. Çoğu çalışmada CMV enfeksiyonu geçirenlerde AML, KML nüksünde azalma bildirilmiştir.

CMV tanısı: 1. KHN öncesi alıcı ve vericinin CMV antikor titreleri test edilmelidir. CMV enf. tanısında kanda CMV DNA testi önerilir. KHN alıcısı CMV seronegatifse KHN vericisi ile kan vericisinde de CMV seronegatif olmalıdır (AI) 2. CMV hastalığı tanısında kanda CMV tespiti yeterli olmayıp doku ve organ tanısı gereklidir (AII). 3. CMV hastalığı tanısında dokudan bakılan CMV PCR testi pozitif prediktif değeri düşük olduğundan uygun değildir (BII). 4. Otolog (BII) ve allo-KHN (AII) alıcısı CMV seronegatif ve/veya T hücre supresif tedavisi (BIII) alan hastalar lökositten fakir ($<5 \times 10^6$) CMV seronegatif kan ürünleri ile transfüze edilmelidir 5. Allogeneik (DII) veya otolog (DIII) KHN de CMV hastalığı veya enf. önlemede IVIG önerilmez. 6. KHN öncesi CMV hastalığı olan alıcıların nakli ertelenmeli ve nakil boyunca sekonder anti-CMV profilaksi planlanmalıdır (BIII).Nakil öncesi CMV PCR taraması BII kanıt düzeyinde önerilmektedir. CMV Donor (D)+Recipient-alıcı (R)+/D-/R+ ve D+/R- allojenik nakil hastalarında CMV DNA QNAT testi ile plazma veya tam kanda AII kanıt düzeyinde önerilir.

CMV profilaksisi: Allo-KHN alıcılarında CMV profilaksisi olarak letermovir/asiklovir/ valasiklovir/ gansiklovir önerilir. Ancak IVIG önerilmez (EII)(7). **CMV preemtif tedavi:** Allo-KHN alıcılarında CMV profilaksisine bakılmaksızın en azından haftalık CMV DNA ile ilk 100 gün moniterize edilmelidir. Yüksek riskli durumlarda uzun süreli takip önerilir.

4. HHV-6 enf.: A(%25) ve B (%75) iki tipi vardır. Allo-KHN alıcılarında rekkrens enf. limbik ensefalit ve geç engraftmana yol açabilir (BII). Tam kanda HHV-6 DNA 7×10^6 /copy/ml, serumda 5.3×10^6 /copy/ml'dir (BII). Rutin profilaksi önerilmez (EIII). 1. basamakta gansiklovir (BII), 2. basamakta cidofovir (CIII) önerilir. Özellikle nakilden 2-6 hafta içinde reaktivasyonla ensefalit gelişen hastaların ilk 2 yaşta HHV-6B ile Roseola Infantum öyküsü sorgulanmalıdır.

5. Influenza enf.: Klinikte ateş, halsizlik, baş ağrısı ve myalji semptomlarından en az biri ile öksürük, boğaz ağrısı ve nefes darlığı yakınmalarından en az 1'inin varlığında boğaz ve nazofarengeal sürüntü örneklerinde RT-PCR ile influenza saptanması tanısaldır. Önlem için yıllık influenza aşılması hastaya, sağlık çalışanlarına ve aile üyelerine önerilir (AII). Ancak nakilden sonraki 3 aylık dönemde önerilmez (BIII). İkinci doz 3-4 hafta sonra tekrarlanabilir (BII). Influenza aşısı 6 ay altında önerilmezken bazı ülkelerde çocuklarda hiç tavsiye edilmez. Allo/Otolog KHN alıcılarında nakilden sonraki ilk yılda veya KT sırasında ALL/AML li hastalara aşılama durumlarına bakılmaksızın kesin veya olası influenzalı bireyle temas varsa profilakside oseltamivir önerilir (CIII). ALL veya AML li hastaların yoğun tedavileri bittikten sonra idamede nötrofil ve lenfosit sayısı $>500/\mu L$ ise influenza aşılması önerilir (BII). Influenza karşı yüksek riskli hastalar izolasyon önlemleri almalıdır (AII). Allo/Otolog KHN ilk 6 ay içinde veya ALL/AML KT sırasında (AII) influenza teması varsa oseltamivir uygulanır (BII).

6. Adeno enf.: Lokal veya sistemik enf. tanısı için kanda veya lokal örnekte virusun antijeni veya PCR (+) olmalıdır. **Olası hastalık:** Histolojik konfirmasyon olmadan klinikte ateş, enterit (dışkıda adeno analizi (BIII)), hepatit, nefrit (idrarda adeno analizi), retinit, ensefalit saptanmasıdır. **Kanıtli hastalık:** Organ biyopsisinde, BOS da veya otopsi materyalinde adenovirus tespitidir. Adeno enf. KT ve otolog KHN sonrası nadir olduğundan rutin tarama önerilmez (BII). Akraba dışı allo-KHN de haftalık PCR takibi önerilir (AII). Profilaktik antiviral önerilmez (BIII). Preemptif tedavi riskli hastalarda yüksek virus yükü saptandığında önerilir (BII). Kanıtli veya olası adeno hastalığı (BIII) varsa cidofovir önerilir.

7. Hepatit virusları: Hepatit A (HAV), B (HBV), C (HCV) ve E (HEV) viruslarıdır. KT ve KHN öncesi HAV (Anti-HAV IgG) (BIII),

HBV(HBsAg, antiHBc, HBV-DNA) (AI) ve HCV(Anti-HCV, HCV-RNA) (AII) taranmalıdır. Anti- HAV Ig G (-) ise mutlaka aşılmalıdır (BII). HBV seronegatif hastalar da aşılmalıdır (BIII). Nakil öncesi HBsAg (-) ve AntiHBc (-) alıcıya AntiHBc (+) vericiden nakil yapılacaksa nakil sonrası antiviral tedavi kullanılmalıdır (AIII). HBIG eklenmesi düşünülmelidir (BIII). Tüm HBsAg(+) ve HBc(+) hastalar antiviral tedavi almalıdır (AI). Immunsupresif kesildikten 12 ay sonrasına kadar antiviral devam etmelidir (AI).Antiviral ilaçlar HBV DNA (AI) düzeyine göre seçilir. HBV DNA<2000IU/ml lamivudin kullanılabilir. HBV DNA>2000IU/ml ise entecavir veya tenofovir 12 ay süreyle önerilir (AII). HBV DNA ve ALT her 3 ayda bir moniterize edilebilir (BII). Allo-KHN de verici HCV RNA (+) ise diğer vericiler seçilebilir (BIII). HCV enfekte hastaların KHN sonrası yakın KCFT takibi yapılmalıdır (AIII). HEV: Gıdalarla bulaşır (AIII). Kronik HEV li hastalarda immunsupresif azaltılıp ribavirin kullanılabilir (BIII).

8. BK Polyoma virüs: Primer enf. subklinik olup çocukluk çağında geçirilir. Akriba dışı KHN de siklofosfamidle harabiyete uğramış hücrelerde BK virüs reaktif olup hemorajik sistite neden olur. Grade I:mikroskopik hematüri (ardışık 2 günde > 100 eritrosit), Grade II:makroskopik hematüri, Grade III: pıhtılı makroskopik hematüri, Grade IV: pıhtılı makroskopik hematüri+kreatin ve sistatin C de artış. Bu klinik tanıyı radyolojik olarak mesane duvar değişimi ile konfirme edebiliriz. BK ilişkili hemorajik sistit tanı kriterleri için 3 ü de olmalıdır.1.Sistit klinik bulguları, 2.Grade II ve daha fazla hematüri, 3.Viral replikasyon (idrar BK viral yükü≥10⁷ cp/ml (AII), plazma viral yükü> 10³ cp/ml(-BII)). Tedavi: Hazırlık rejimi boyunca hiperhidrasyon (BII). Mesane irrigasyonu (CII). Flo-rokinolon (Ciprofloksasin ile BK replikasyonu azalır ancak hemorajik sistite etkisi yoktur) (DII), destek tedavisi (analjezik, trombosit ve hidrasyon) (AIII), Hiperbarik oksijen (CIII), sistoskopi fibrin glue uygulaması (CIII), Cidofovir iv (probenesidle birlikte 3-5 mg/kg/hf iv uygulanır. Probenesid yoksa cidofovir 0.5-1.5 mg/kg/hf iv verilir.)(CII).

9. COVID-19: ECIL-9 kılavuzunda detaylı yer verilmiştir.

c. Fungal enf.lar: ECIL-3, 4, 5, 6, 8, 9 ve 10 no lu kılavuzlardan hazırlanmıştır.

Pediyatrik kanser ve KHN alıcılarında risk sınıflaması:1.Yüksek riskli hastalar (≥%10):AML,

rekuren akut lösemi, allo-KHN, 2.Düşük riskli hastalar (≤%5): ALL, NHL, otolog KHN 3.Sporadik olgular: pediyatrik solid tümörler, beyin tümörler, hodgkin lenfoma.

Tanı yöntemleri: 1. Galaktomannan (GM): Erişkinler için serum cut off değeri 0.5 dir. Invaziv *Aspergillus* tanısında Bronkoalveolar lavaj (BAL) GM cut off değeri 1.0 iken BOS GM 0.5 dir (BIII). İdrar, balgam veya plevral sıvıdaki GM cut off değeri yetersizdir (CIII). Yoğun KT alan lösemili ve allo-KHN yapılan hastalara her 3-4 günde bir GM testi serumda (tek örnekte GM≥0.7 veya üst üste 2 örnekte GM≥0.5) moniterize edilmelidir (AII). Çocuklarda serum GM düzeyi erişkine benzerdir (AII). Serum GM düzeyi≥0.5 (BIII), BAL da GM≥1, BOS GM≥0.5 (BIII). GM testinde yanlış (+) sonuçlar eş zamanlı BL antibiyotik, piperasilin/tazobaktam, amoksisilin/klavulanat, ampisilin ve siklofosfamid kullanımı, sütle veya soya bazlı beslenen çocuklarda veya *Aspergillus* dışı fungal türler karşı cross reaktivite varsa elde edilir. Son ECIL kılavuzunda Virclia monitest ve mannoptrotein ölçümü önerilmektedir.

2. β-D Glukan: Invaziv fungal enf. lar (candidemi (CII), hepatosplenik candidiazis (BIII), yönünden sadece erişkinde güvenilir olarak kullanılan bir tarama testidir (BII). Haftada 2 kez plazmada (+) bulunması (BII) anlamlı olup test tipine bağlı olarak cut off değeri değişkenlik gösterir (Fungitell: 60-80pg/ml, Fungitec-G: 20pg/ml). Ancak BL kullanan, albümin ve IVIG alanlarda yalancı (+) bulunabilir. Çocuklarda kullanımı sınırlı ve cut off değeri belirsizdir.

3. Torax BT: Erişkinde ve adenosanda fungal pulmoner nodül (halo işareti, hava hilal belirtisi, kavite görünümü) saptanır. Çocuklarda 5 yaş altında bu bulgular yerine atipik kitle görümlü multipl nodül saptandığından yüksek riskli çocuklarda 96 saat üzerinde ateş varlığında torax BT yapılmalıdır (BII). BAL ile biyopsi yapıp küf kapsamlı antifungal başlanmalıdır (BII).

4. Panfungal PCR: Doku biyopside panfungal PCR pozitif, kültür negatif durumda önerilir (AIII). Histoplasma, Mucorales Fusarium ve *Aspergillus* PCR da farklı kanıt düzeyinde önerilir.

Ampirik antifungal tedavi: Akut lösemili/allo-KHN li nötropenik çocuklarda geniş spektrumlu antibiyotik yanıtsız ateş varlığında 96 saat sonra ampirik antifungal başlanıp nötropeni çözülene kadar devamı önerilir (BII).

Profilaktik antifungal tedavi:CART gibi güncel tedavilerde de küf etkili antifungal profilaksi BII kanıt düzeyinde önerilir. Çocuklarda AML, yüksek risk ALL, relaps lösemide indüksiyon fazında, nakil olan ve GVHD gelişen hastalarda posakonazol (13 yaş≥) veya caspofunginden oluşan antifungal profilaksi önerilir.

Preemptif antifungal tedavi: Çocuklarda standartlar tam oluşmadıysa da kan kültürü, GM ve torax BT de pozitiflik varsa antifungal tedavi başlanır. Erişkinlerde ise yüksek riskli hastalara dirençli nötropenik ateş varlığında, günlük GM moniterizasyonu ile sinüs veya torax BT de atipik lezyon veya invaziv mikoza düşündüren halo işareti varsa BAL ile bronkoskopi yapılarak antifungal başlanır. Tomografi normale sadece izlem yapılır.

Lösemi ve KHN da antifungal tedavi: Primer Candidemi (C. *parapsilosis* (AII)) de kateterin 48 saat içinde erken çekilmesi mortaliteyi azaltırken sekonder kandidemide faydası yoktur (BII). Ancak kateter çıkarılmıyacaksa tedavide ekinokandin veya liposomal amfoterisin B (LAMB) tercih edilmelidir (BIII). **Pediyatrik Mukormukozis:** 1. basamak tedavide LAMB (BII), posakonazol (CIII), 2. Basamakta LAMB +Posakonazol veya LAMB +Caspofungin (BII) kombinasyonu (CIII) önerilir. İdamede posakonazol ile devam edilebilir (BIII). Scedosporium ve Fusarium için Vorikonazol verilir (BII).

Antifungal ilaçların moniterizasyonu: Erişkinde 1.**Flukonazol:** hedef >10-15mg/L(BIII), 2.**İtrokonazol:** Profilaksida >0.5mg/L(AII), tedavide >1 mg/L (AII) 3.**Vorikonazol:** Profilaksi ve tedavide hedef düzey>1-2 mg/L(AII). Ciddi enf. da emniyetli düzey<5-6 mg/L (AII). 4.**Posakonazol:** Profilaksi >0.7 mg/L (BII). Etkin düzey>1 mg/L(AII). **Çocuklarda** 12 yaş altı artmış klirens ve yüksek dozlar gerektiğinden yakın moniterizasyon gerekli olup 13 yaş üstü erişkin gibi değerlendirilir.

Pneumocystis Jiroveci (PCP) enf.: Erişkin ve çocuk non-HIV enfekte hastalarda PCP enf. reaktivasyonu için **risk grupları:** kategori I 1.Allo-KHN için en az 6 ay immunsupresif tedavi alanlar (AII), 2.AML ve ALL de KT sırasında (BIII) 3. Alemtuzumab (minimum 2 ay CD4>200µL olana kadar), kategori II 1.Purin analog kullanımı (BIII) veya TCD (CD4> 200 µL) 2.Uzun süreli steroid kullanımı prednizon> 0.4mg/kg/gün veya 16 mg/

gün≥1 ay veya 20 mg/gün 7 hafta erişkin 3. Otolog KHN den sonra 3-6 ay (BIII) 4. Primer immun yetmezlik. Klinikte ateş, öksürük, dispne ve interstisyel pnömoni olgularda %28-71 oranında koenf. (CMV/HSV) ve %40 spontan pnömotoraks ve plevral effüzyon gelişme riski vardır. Tanıda Torax BT de yaygın buzlu cam manzarası (%80-90), BAL veya akciğer biyopsisinde kist ve trofozoidlerin görülmesi (BII) ve PCR (AII) (+) liği tanısalıdır. Profilakside erişkinde Bactrim (TMP/SMX=160/800mg-80/400 mg) oral haftada 3 kez veya günlük kullanılır. Çocukta TMP/SMX 150/750 mg/m² günde 1 veya 2 kez

haftada 1-3 kez (AII) tercih edilir. Tedavide: PCP klinik ve radyolojik bulguları olan riskli hastalar da açıklanamayan LDH yüksekliği varsa antimikrobiyal tedaviye bir an önce başlanmalıdır (AII).TMP 15-20 mg/kg+SMX 75-100 mg/kg ≥14 gün (AII).

Sonuç olarak; ECIL kılavuzlarında da erişkin ağırlıklı öneriler yer alıp nadiren çocuklar için de özel yaklaşımlar sunulmuştur. ECIL ile ilgili tüm kılavuzlara https://www.ecil-leukaemia.com/images/ecil-10/Final_Slide_set_Antifungal_Prophylaxis_ECIL_10_.pdf web-adresinden ulaşılabilir.

17.

Ulusal
Kemik İliği
Transplantasyonu ve
Hücreşel Tedaviler
Kongresi

17 - 19 Nisan 2025, ANTALYA

■ **Bildiri Özetleri**
Sözel Bildiriler

ÜLKEMİZDEKİ PEDIATRİK KEMİK İLİĞİ NAKİL ÜNİTELERİNİN, HEMŞİRELER İÇİN MİKNATIS ÜNİTELER OLMASI İÇİN NELER YAPMALIYIZ?

Sibel Turmuş¹, Şeyma Poyrazoğlu², Fırat Yılmaz², Yiğit Şenol³, İbrahim Eker¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

²Istar Araştırma, Afyonkarahisar

³Afyonkarahisar Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Hizmetleri Başkanlığı, Afyonkarahisar

Giriş ve Amaç: Pediatrik Kemik İliği Nakil (PKİN) üniteleri, özellikli hemşirelik bakımı gerektiren birimlerdir. Hemşireler burada kompleks bakım gereksinimleri, duygusal stres ve özel eğitim gereksinimi gibi zorluklarla karşılaşmaktadır [1]. Sağlık kurumlarında "mıknatıs hastane" kavramı, nitelikli hemşireleri çeken ve elde tutan kurumsal yapıları tanımlar [2]. Çalışmamızda "mıknatıs ünite" kavramını geliştirerek PKİN ünitelerini hemşireler için cazip kılan faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Araştırma, nitel araştırma metodolojisi ile planlanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden 15 farklı pediatrik kemik iliği nakil ünitesindeki hemşirelerden, nitel görüşmeyi kabul eden 15 hemşire ile çalışma yürütülmüştür. Görüşmeler çevrimiçi (Zoom) platformu aracılığıyla yapılmış ve yapılandırılmış 14 açık uçlu sorudan oluşan form kullanılmıştır. Ortalama 15-20 dakika süren görüşmeler, hemşirelerin onamı alınarak kayıt altına alınmıştır. Veriler MAXQDA 2024 nitel veri analiz programı kullanılarak içerik analizi yöntemiyle incelenmiş; kodlar, kategoriler ve temalar oluşturulmuştur. Analiz sonucunda dört ana tema belirlenmiştir.

Bulgular: "Hasta Bakımı ve Mesleki Gelişim Stratejileri" temasında en çok vurgulanan kodlar Doktor-Hemşire Koordinasyonu (31) ve Hizmet İçi Eğitim ve Oryantasyon (38) olmuştur.

"Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitelerinde Hemşire Olmanın Avantajları" temasında Yönetmel Destek ve Ekip Uyum (45) ile Mesleki Özerklik (22) öne çıkmıştır.

"Pediatrik Kemik İliği Nakil Biriminde Karşılaşılan Güçlükler" temasında Psikolojik Etkilenme (25), Kurumsal Farkındalık Eksikliği (16) ve Hemşirelik Bakımının Yoğunluğu (18) vurgulanmıştır.

"Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitelerinin Tercih Edilebilirliğini Arttırmaya Yönelik Öneriler" temasında Eğitimleri Desteklemek (14) ve Ücret Politikalarını İyileştirme (13) öne çıkmıştır (Şekil 1 ve Şekil 2).

Sonuç: Araştırmamız, PKİN ünitelerinin cazip çalışma ortamları haline getirilmesi için kritik faktörleri ortaya koymaktadır. Hemşirelerin tedavi süreçlerinde aktif rol alması ve doktor-hemşire işbirliği, Aiken ve ark. [2] çalışmasında belirtilen mıknatıs hastanelerdeki işbirlikçi kültürün temel unsurudur.

"Hizmet İçi Eğitim ve Oryantasyon" kodunun sıklığı (38), hemşirelerin sürekli eğitim ihtiyacını göstermektedir. Park ve Jones [3], sistematik oryantasyon programlarının klinik yetkinliği ve işte kalma süresini artırdığını belirtmiştir.

"Avantajlar" teması, Lake'in [4] vurguladığı destekleyici yönetim ve özerkliğin mesleki tatmin için değerini göstermektedir. "Mesleki Özerklik" (22) ve "Yönetmel Destek ve Ekip Uyum" (45) kodlarının sıklığı, Kramer ve ark. [5] bulgularını doğrulamaktadır.

"Güçlükler" temasındaki bulgular, Somonoğlu İkinci ve ark. [6] tarafından tanımlanan sorunlarla paraleldir ve Kocaman ve ark. [7] çalışmasında vurgulandığı gibi sağlıklı çalışma ortamı standartlarını gerekli kılmaktadır.

Sonuç olarak, PKİN ünitelerinin "mıknatıs üniteler" haline getirilmesi için önerilerimiz:

1. Düzenli hizmet içi eğitim programları düzenlenmesi
2. Hasta-hemşire oranlarının optimizasyonu
3. Düzenli psiko-sosyal destek sağlanması
4. PKİN ünitelerinin özellikli birim statüsünde değerlendirilmesi
5. Hemşirelerin tedavi ve bakım kararlarında aktif rol alması
6. Kurumların, PKİN hemşireliğinin özel niteliklerini tanıması

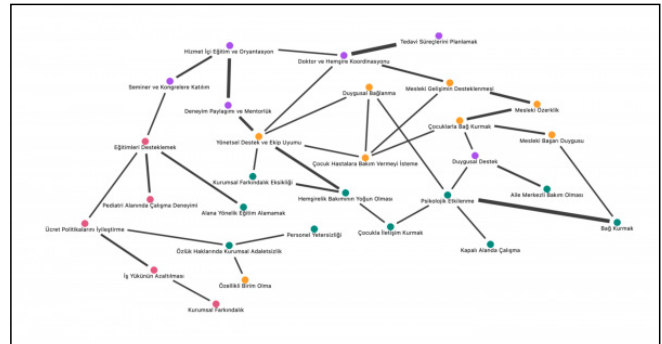
Anahtar kelimeler: Mıknatıs nakil ünitesi, pediatrik, nakil ünitesi hemşiresi

Kaynaklar

1. Kelly, D. L., Hardin, S. R., & Porter, S. (2019). Nurse educator burnout: A qualitative approach to understanding. *Teaching and Learning in Nursing*, 14(3), 171-175.
2. Aiken, L. H., Buchan, J., Ball, J., & Rafferty, A. M. (2008). Transformational impact of Magnet designation: England case study. *Journal of Clinical Nursing*, 17(24), 3330-3337.
3. Park, M., & Jones, C. B. (2010). A retention strategy for newly graduated nurses: An integrative review of orientation programs. *Journal for Nurses in Staff Development*, 26(4), 142-149.
4. Lake, E. T. (2007). The nursing practice environment. *Medical Care Research and Review*, 64(2), 1045-1225.
5. Kramer, M., Maguire, P., & Brewer, B. B. (2011). Clinical nurses in Magnet hospitals confirm productive, healthy unit work environments. *Journal of Nursing Management*, 19(1), 5-17.
6. Somonoğlu İkinci, S., Elilob, E., & Erkal, A. (2021). Sağlık Bakım Hizmetlerinin Mıknatıs Hastane Bakış Açısıyla Değerlendirilmesi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(1), 147-156.
7. Kocaman, G., Yürümezoğlu, H. A., Uncu, S., Türkmen, E., Göktepe, N., & İntepeler, Ş. S. (2018). Türkiye'de hemşireler için sağlıklı çalışma ortamı standartlarının geliştirilmesi. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 15(1), 30-38.



Şekil 1. Kod Bulutu



Şekil 2. Kod Haritası

Hematopoietik Kök Hücreler

HASTA BAKIMI GELİŞTİRME PROGRAMI UYGULANAN BİR MERKEZDE ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ MORTALİTESİ ÜZERİNE 7 YILLIK BİR ANALİZ

Osman Şahin¹, Duygu Nurdan Avcı¹, Nazlı Totik², Mahmut Yeral¹, Can Boğa¹, Hakan Özdoğan¹

¹Başkent Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana Erşkin Kemik İliği Nakli ve Hücre Tedavileri Merkezi

²Çukurova Üniversitesi Biyoistatistik Bilim Dalı

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (Allo HKHN) karmaşık bir tedavidir ve hastaların immun sistemi yeniden yapılandırılmaktadır. Allo HKHN'de hasta/ donör/ kök hücre ürününe yönelik her türlü düzenleme, sonuçta hastaların klinik seyrine olumlu yansıması için yapılır. Nakil ve donör özelliklerine göre değişebilen bir mortalite riski her aşamada hasta bakımının iyileştirilmesi ile azaltılabilir. Bu çalışmada, T.C. Sağlık Bakanlığının verilerine göre, istikrarlı olarak merkezler arasında en az allojenik mortalite oranına sahip olan bir merkezin 7 yıllık nakil aktivitesi boyunca gelişen mortalite olguları analiz edilmektedir. Bu çalışma; tek merkezli, geriye dönük kesitsel bir çalışma olarak ve Şubat 2018 ile Şubat 2025 arasını kapsayacak şekilde tasarlandı. Hasta bakımı geliştirme programının temel öğelerini, Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliğinin

akreditasyon organı olan JACIE iş akışı ve PRANA olarak tasarlanan ve nakil hastaları için takip edilebilirliği sağlayan Elektronik Sağlık Bilgi Yönetim Sistemi (Monad, Ankara, Türkiye) oluşturdu. Tüm veriler bir veri denetim grubu tarafından doğrulandı. Çalışma gruplarını mortalite gelişen olgular (Grup 1) ve yaşayan hastalar (Grup 2) oluşturdu. Birincil ulaşım noktaları kaba mortalite oranı, 100 günlük işlem mortalitesi, birinci yıl ve sonraki yıllarda nüks dışı mortalite, ikincil ulaşım noktalarını ise nüks nedenleri ve hazırlayıcı faktörler oluşturdu. İstatistiksel analiz için, Ki Kare testi, Shapiro Wilk testi ve Mann Whitney U testinden yararlanıldı. Çalışmada, 189'u (%43) kadın 436 hasta değerlendirildi. Takip süresince tüm hastaların 114'ünde (%26) mortalite gelişti. İlk 100 günde 35(% 8) hastada mortalite gelişti. Mortalite gelişen hastaların 51'i (%45) relaps, 35'i (%31) nakil ilişkili ve 1'i (%0,9) ikincil malignite nedeni ile kaybedildi. Mortaliteyi kolaylaştıran faktörler arasında 167 hastada (%38) enfeksiyon, 47 hastada (%11) graft versus host hastalığı, 1'inde (%0,2) multiorgan yetmezliği, 2'sinde (%0,5) pulmoner toksisite, 3'ünde (%0,7) intersitisyel pnömoni, 4'ünde (%0,9) greft kaybı, 6'sında (%1) hemoraji, 3'ünde (%0,7) kardiyak toksisite, 5'inde (%1) santral sinir sistemi toksitesi, 4'ünde (%0,9) gastrointestinal toksisite, 7'sinde (%2) böbrek yetmezliği, 2'sinde (%0,5) hücrel tedavi ilişkili, 2'sinde (%0,5) nakilden bağımsız ve 56'sında önceki nedenlerden en az ikisi mevcuttu. Enfeksiyonların 102'si(%23) bakteriyel, 17'si(%4) bakteriyel ve fungal, 18'i(% 4) mantar, 97'si(%22) viral etken ile oluştu. Genel mortalite oranı bakımından yaş, performans, hazırlama rejimi ve yüksek hastalık riski bakımından açısından gruplar arasında fark tespit edildi (sıra-sıyla $p \leq 0.001$). Bu çalışma, nüks dışı mortalite sıklığı dikkate alındığında, Allo HKHN'ye giden hastalarda hasta bakımı geliştirme programının etkin olduğunu, ancak mortalite oranının daha da iyileştirilmesi bakımından bir hastane enfeksiyonlarından korunma projesinin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Allojenik, mortalite

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-03

Referans Numarası: 127

HASTA BAKIMI GELİŞTİRME PROGRAMI UYGULANAN BİR MERKEZDE OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ MORTALİTESİ ÜZERİNE 7 YILLIK BİR ANALİZ

Duygu Nurdan Avcı¹, Osman Şahin¹, Nazlı Totik², Can Boğa¹

¹Başkent Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı, Adana Erişkin Kemik İliği Nakli ve Hücrel Tedavi Merkezi

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Otolog hematopoietik kök hücre nakli (OKİT), allojenik nakillere göre daha az sıklıkta olmasına rağmen bir mortalite riski taşımaktadır. Bu risk, hasta bakımının nakil'in her aşamasında iyileştirilmesi ile azaltılabilir. Bu çalışmada, Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği (EBMT) analizlerinde, istikrarlı olarak, merkezlerin ortalamasının altında mortalite oranına sahip bir merkezin 7 yıllık nakil aktivitesi boyunca gelişen mortalite olguları analiz edilmektedir. Bu çalışma, tek merkezli, geriye dönük bir çalışma olarak ve Şubat 2018 ile Şubat 2025 arasını kapsayacak şekilde tasarlandı. Hasta bakımı geliştirme programının temel öğelerini, Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği'nin akreditasyon organı olan JACIE iş akışı ve PRANA olarak tasarlanan ve nakil hastaları için takip edilebilirliği sağlayan Elektronik Sağlık Bilgi Yönetim Sistemi (Monad, Ankara, Türkiye) oluşturdu. Tüm veriler bağımsız bir veri denetim grubu tarafından doğrulandı. Çalışma gruplarını mortalite gelişen olgular (Grup 1) ve yaşayan hastalar (Grup 2) oluşturdu. Birincil ulaşım noktası kaba mortalite oranı, 100 günlük işlem mortalitesi, 1 ve sonraki yıllarda nüks dışı mortalite, ikincisini ise nüks nedenleri ve hazırlayıcı faktörler oluşturdu. İstatistiksel analiz için, Ki Kare testi, Shapiro Wilk testi ve Mann Whitney U testinden yararlanıldı. Çalışmada, 151'i (%42) kadın 361 hasta değerlendirildi. Hastaların demografik verileri tablo 1 de verilmiştir. Takip süresince tüm hastaların 29'u (%8)'inde mortalite gelişti (100 günde 3'tü (% 0.8). Hastaların 25'i (%86) relaps, 3'ü (%10) transplant ilişkili ve 1'i (%3) ikincil malignite nedeni ile kaybedildi (Tablo 2). Mortaliteyi kolaylaştıran faktörler arasında 19 hastada (%60) enfeksiyon, 8'inde (%28) multiorgan yetmezliği, 1'inde (%3) pulmoner toksisite mevcuttu. Enfeksiyonların 14 (% 74) bakteriyel, 3(%16) bakteriyel ve fungal, ve 3(% 16)'ü viral etken ile oluştu (tablo 3). Genel mortalite oranı bakımından yaş, performans, hazırlama rejimi, açısından gruplara arasında fark tesbit edilmedi ancak yüksek hastalık riski bakımından fark anlamlı bulundu ($p=0.001$) (tablo 4). Bu çalışma, nüks dışı mortalite sıklığı dikkate alındığında, OKİT'e giden hastalarda hasta bakımı geliştirme programının etkin olduğunu, ancak mortalite oranının daha da

iyileştirilmesi bakımından bir hastane enfeksiyonlarından korunma projesinin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: otolog kök hücre nakili, mortalite

Kaynaklar

- Socie G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. N Engl J Med
- Duell T, van Lint MT, Ljungman P, et al. Health and functional status of long-term survivors of bone marrow transplantation.
- Gluckman E, Socie G, Claisse JP, Hirsch I. Long term results of allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant
- Late mortality in survivors of autologous hematopoietic-cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study Leslie L. Robison, Liron Francisco, Andrea Carter, Yan Liu, Marcia Grant, Daniel J. Weisdorf, Stephen J. Forman

Tablo 1-2-3.

Tablo 1.	Dead (n=292)	Alive (n=332)	p
Age(yar)	51.4(12.2)	52.3(12.8)	0.482
Gender			
Female	19(54.3)	14(40.3)	0.403
Male	19(54.3)	19(57.5)	
Survival probability score			
Low	10(37.9)	21(67.6)	<0.001
Mid	10(37.9)	21(67.6)	
High	10(37.9)	21(67.6)	
Survival probability score			
Low	10(37.9)	21(67.6)	0.001
Mid	10(37.9)	21(67.6)	
High	10(37.9)	21(67.6)	
ECOG Performance Score			
0	10(37.9)	21(67.6)	0.082
1	10(37.9)	21(67.6)	
2	10(37.9)	21(67.6)	
3	10(37.9)	21(67.6)	
Disease			
AML	10(37.9)	21(67.6)	0.898
MDS	10(37.9)	21(67.6)	
ALL	10(37.9)	21(67.6)	
CLL	10(37.9)	21(67.6)	
Other	10(37.9)	21(67.6)	
Other risk			
Standard	10(37.9)	21(67.6)	<0.001
Low	10(37.9)	21(67.6)	
Mid	10(37.9)	21(67.6)	
High	10(37.9)	21(67.6)	
Transplant disease status			
CR	10(37.9)	21(67.6)	0.004
CR1	10(37.9)	21(67.6)	
CR2	10(37.9)	21(67.6)	
CR3	10(37.9)	21(67.6)	
CR4	10(37.9)	21(67.6)	
CR5	10(37.9)	21(67.6)	
CR6	10(37.9)	21(67.6)	
CR7	10(37.9)	21(67.6)	
CR8	10(37.9)	21(67.6)	
CR9	10(37.9)	21(67.6)	
CR10	10(37.9)	21(67.6)	
CR11	10(37.9)	21(67.6)	
CR12	10(37.9)	21(67.6)	
CR13	10(37.9)	21(67.6)	
CR14	10(37.9)	21(67.6)	
CR15	10(37.9)	21(67.6)	
CR16	10(37.9)	21(67.6)	
CR17	10(37.9)	21(67.6)	
CR18	10(37.9)	21(67.6)	
CR19	10(37.9)	21(67.6)	
CR20	10(37.9)	21(67.6)	
CR21	10(37.9)	21(67.6)	
CR22	10(37.9)	21(67.6)	
CR23	10(37.9)	21(67.6)	
CR24	10(37.9)	21(67.6)	
CR25	10(37.9)	21(67.6)	
CR26	10(37.9)	21(67.6)	
CR27	10(37.9)	21(67.6)	
CR28	10(37.9)	21(67.6)	
CR29	10(37.9)	21(67.6)	
CR30	10(37.9)	21(67.6)	
CR31	10(37.9)	21(67.6)	
CR32	10(37.9)	21(67.6)	
CR33	10(37.9)	21(67.6)	
CR34	10(37.9)	21(67.6)	
CR35	10(37.9)	21(67.6)	
CR36	10(37.9)	21(67.6)	
CR37	10(37.9)	21(67.6)	
CR38	10(37.9)	21(67.6)	
CR39	10(37.9)	21(67.6)	
CR40	10(37.9)	21(67.6)	
CR41	10(37.9)	21(67.6)	
CR42	10(37.9)	21(67.6)	
CR43	10(37.9)	21(67.6)	
CR44	10(37.9)	21(67.6)	
CR45	10(37.9)	21(67.6)	
CR46	10(37.9)	21(67.6)	
CR47	10(37.9)	21(67.6)	
CR48	10(37.9)	21(67.6)	
CR49	10(37.9)	21(67.6)	
CR50	10(37.9)	21(67.6)	
CR51	10(37.9)	21(67.6)	
CR52	10(37.9)	21(67.6)	
CR53	10(37.9)	21(67.6)	
CR54	10(37.9)	21(67.6)	
CR55	10(37.9)	21(67.6)	
CR56	10(37.9)	21(67.6)	
CR57	10(37.9)	21(67.6)	
CR58	10(37.9)	21(67.6)	
CR59	10(37.9)	21(67.6)	
CR60	10(37.9)	21(67.6)	
CR61	10(37.9)	21(67.6)	
CR62	10(37.9)	21(67.6)	
CR63	10(37.9)	21(67.6)	
CR64	10(37.9)	21(67.6)	
CR65	10(37.9)	21(67.6)	
CR66	10(37.9)	21(67.6)	
CR67	10(37.9)	21(67.6)	
CR68	10(37.9)	21(67.6)	
CR69	10(37.9)	21(67.6)	
CR70	10(37.9)	21(67.6)	
CR71	10(37.9)	21(67.6)	
CR72	10(37.9)	21(67.6)	
CR73	10(37.9)	21(67.6)	
CR74	10(37.9)	21(67.6)	
CR75	10(37.9)	21(67.6)	
CR76	10(37.9)	21(67.6)	
CR77	10(37.9)	21(67.6)	
CR78	10(37.9)	21(67.6)	
CR79	10(37.9)	21(67.6)	
CR80	10(37.9)	21(67.6)	
CR81	10(37.9)	21(67.6)	
CR82	10(37.9)	21(67.6)	
CR83	10(37.9)	21(67.6)	
CR84	10(37.9)	21(67.6)	
CR85	10(37.9)	21(67.6)	
CR86	10(37.9)	21(67.6)	
CR87	10(37.9)	21(67.6)	
CR88	10(37.9)	21(67.6)	
CR89	10(37.9)	21(67.6)	
CR90	10(37.9)	21(67.6)	
CR91	10(37.9)	21(67.6)	
CR92	10(37.9)	21(67.6)	
CR93	10(37.9)	21(67.6)	
CR94	10(37.9)	21(67.6)	
CR95	10(37.9)	21(67.6)	
CR96	10(37.9)	21(67.6)	
CR97	10(37.9)	21(67.6)	
CR98	10(37.9)	21(67.6)	
CR99	10(37.9)	21(67.6)	
CR100	10(37.9)	21(67.6)	
CR101	10(37.9)	21(67.6)	
CR102	10(37.9)	21(67.6)	
CR103	10(37.9)	21(67.6)	
CR104	10(37.9)	21(67.6)	
CR105	10(37.9)	21(67.6)	
CR106	10(37.9)	21(67.6)	
CR107	10(37.9)	21(67.6)	
CR108	10(37.9)	21(67.6)	
CR109	10(37.9)	21(67.6)	
CR110	10(37.9)	21(67.6)	
CR111	10(37.9)	21(67.6)	
CR112	10(37.9)	21(67.6)	
CR113	10(37.9)	21(67.6)	
CR114	10(37.9)	21(67.6)	
CR115	10(37.9)	21(67.6)	
CR116	10(37.9)	21(67.6)	
CR117	10(37.9)	21(67.6)	
CR118	10(37.9)	21(67.6)	
CR119	10(37.9)	21(67.6)	
CR120	10(37.9)	21(67.6)	
CR121	10(37.9)	21(67.6)	
CR122	10(37.9)	21(67.6)	
CR123	10(37.9)	21(67.6)	
CR124	10(37.9)	21(67.6)	
CR125	10(37.9)	21(67.6)	
CR126	10(37.9)	21(67.6)	
CR127	10(37.9)	21(67.6)	
CR128	10(37.9)	21(67.6)	
CR129	10(37.9)	21(67.6)	
CR130	10(37.9)	21(67.6)	
CR131	10(37.9)	21(67.6)	
CR132	10(37.9)	21(67.6)	
CR133	10(37.9)	21(67.6)	
CR134	10(37.9)	21(67.6)	
CR135	10(37.9)	21(67.6)	
CR136	10(37.9)	21(67.6)	
CR137	10(37.9)	21(67.6)	
CR138	10(37.9)	21(67.6)	
CR139	10(37.9)	21(67.6)	
CR140	10(37.9)	21(67.6)	
CR141	10(37.9)	21(67.6)	
CR142	10(37.9)	21(67.6)	
CR143	10(37.9)	21(67.6)	
CR144	10(37.9)	21(67.6)	
CR145	10(37.9)	21(67.6)	
CR146	10(37.9)	21(67.6)	
CR147	10(37.9)	21(67.6)	
CR148	10(37.9)	21(67.6)	
CR149	10(37.9)	21(67.6)	
CR150	10(37.9)	21(67.6)	
CR151	10(37.9)	21(67.6)	
CR152	10(37.9)	21(67.6)	
CR153	10(37.9)	21(67.6)	
CR154	10(37.9)	21(67.6)	
CR155	10(37.9)	21(67.6)	
CR156	10(37.9)	21(67.6)	
CR157	10(37.9)	21(67.6)	
CR158	10(37.9)	21(67.6)	
CR159	10(37.9)	21(67.6)	
CR160	10(37.9)	21(67.6)	
CR161	10(37.9)	21(67.6)	
CR162	10(37.9)	21(67.6)	
CR163	10(37.9)	21(67.6)	
CR164	10(37.9)	21(67.6)	
CR165	10(37.9)	21(67.6)	
CR166	10(37.9)	21(67.6)	
CR167	10(37.9)	21(67.6)	
CR168	10(37.9)	21(67.6)	
CR169	10(37.9)	21(67.6)	
CR170	10(37.9)	21(67.6)	
CR171	10(37.9)	21(67.6)	
CR172	10(37.9)	21(67.6)	
CR173	10(37.9)	21(67.6)	
CR174	10(37.9)	21(67.6)	
CR175	10(37.9)	21(67.6)	
CR176	10(37.9)	21(67.6)	
CR177	10(37.9)	21(67.6)	
CR178	10(37.9)	21(67.6)	
CR179	10(37.9)	21(67.6)	
CR180	10(37.9)	21(67.6)	
CR181	10(37.9)	21(67.6)	
CR182	10(37.9)	21(67.6)	
CR183	10(37.9)	21(67.6)	
CR184	10(37.9)	21(67.6)	
CR185	10(37.9)	21(67.6)	
CR186	10(37.9)	21(67.6)	
CR187	10(37.9)	21(67.6)	
CR188	10(37.9)	21(67.6)	
CR189	10(37.9)	21(67.6)	
CR190	10(37.9)	21(67.6)	
CR191	10(37.9)	21(67.6)	
CR192	10(37.9)	21(67.6)	
CR193	10(37.9)	21(67.6)	
CR194	10(37.9)	21(67.6)	
CR195	10(37.9)	21(67.6)	
CR196	10(37.9)	21(67.6)	
CR197	10(37.9)	21(67.6)	
CR198	10(37.9)	21(67.6)	
CR199	10(37.9)	21(67.6)	
CR200	10(37.9)	21(67.6)	
CR201	10(37.9)	21(67.6)	
CR202	10(37.9)	21(67.6)	
CR203	10(37.9)	21(67.6)	
CR204	10(37.9)	21(67.6)	
CR205	10(37.9)	21(67.6)	
CR206	10(37.9)	21(67.6)	
CR207	10(37.9)	21(67.6)	
CR208	10(37.9)	21(67.6)	
CR209	10(37.9)	21(67.6)	
CR210	10(37.9)	21(67.6)	
CR211	10(37.9)	21(67.6)	
CR212	10(37.9)	21(67.6)	
CR213	10(37.9)	21(67.6)	
CR214	10(37.9)	21(67.6)	
CR215	10(37.9)	21(67.6)	
CR216	10(37.9)	21(67.6)	
CR217	10(37.9)	21(67.6)	
CR218	10(37.9)	21(67.6)	
CR219	10(37.9)	21(67.6)	
CR220	10(37.9)	21(67.6)	
CR221	10(37.9)	21(67.6)	
CR222	10(37.9)	21(67.6)	
CR223	10(37.9)	21(67.6)	
CR224	10(37.9)	21(67.6)	
CR225	10(37.9)	21(67.6)	
CR226	10(37.9)	21(67.6)	
CR227	10(37.9)	21(67.6)	
CR228	10(37.9)	21(67.6)	
CR229	10(37.9)	21(67.6)	
CR230	10(37.9)	21(67.6)	
CR231	10(37.9)	21(67.6)	
CR232	10(37.9)	21(67.6)	
CR233	10(37.9)	21(67.6)	
CR234	10(37.9)	21(67.6)	
CR235	10(37.9)	21(67.6)	
CR236	10(37.9)	21(67.6)	
CR237	10(37.9)	21(67.6)	
CR238	10(37.9)	21(67.6)	
CR239	10(37.9)	21(67.6)	
CR240	10(37.9)	21(67.6)	
CR241	10(37.9)	21(67.6)	
CR242	10(37.9)	21(67.6)	
CR243	10(37.9)	21(67.6)	
CR244	10(37.9)	21(67.6)	
CR245	10(37.9)	21(67.6)	
CR246	10(37.9)	21(67.6)	
CR247	10(37.9)	21(67.6)	
CR248	10(37.9)	21(67.6)	
CR249	10(37.9)	21(67.6)	
CR250	10(37.9)	21(67.6)	
CR251	10(37.9)	21(67.6)	
CR252	10(37.9)	21(67.6)	
CR253	10(37.9)	21(67.6)	
CR254	10(37.9)	21(67.6)	
CR255	10(37.9)	21(67.6)	
CR256	10(37.9)	21(67.6)	
CR257	10(37.9)	21(67.6)	
CR258	10(37.9)	21(67.6)	
CR259	10(37.9)	21(67.6)	
CR260	10(37.9)	21(67.6)	
CR261	10(37.9)	21(67.6)	
CR262	10(37.9)	21(67.6)	
CR263	10(37.9)	21(67.6)	
CR264	10(37.9)	21(67.6)	
CR265	10(37.9)	21(67.6)	
CR266	10(37.9)	21(67.6)	
CR267	10(37.9)	21(67.6)	
CR268	10(37.9)	21(67.6)	
CR269	10(37.9)	21(67.6)	
CR270	10(37.9)	21(67.6)	
CR271	10(37.9)	21(67.6)	
CR272	10(37.9)	21(67.6)	
CR273	10(37.9)	21(67.6)	
CR274	10(37.9)	21(67.6)	
CR275	10(37.9)	21(67.6)	
CR276	10(37.9)	21(67.6)	
CR277	10(37.9)	21(	

riski,Düşme riski,Şok riski,Aktivite intoleransı riski,Aile içi süreçlerin devam-
lılığında bozulma,Kanama riski, Enfeksiyon riski, Öz bakım eksikliği, Bilgi
eksikliği, Etkisiz başetme, Sosyal izolasyon, Bakım verici rolünde bozulma,
Cinsel disfonksiyon, Depresyon

Siklosporin tedavisi uygulanan hastalarda oluşabilecek komplikasyonlar doğrultusunda hemşirelerin, belirlenen tanımlar çerçevesinde bir önceliklendirme yaparak uygun hemşirelik girişimlerini planlaması gerekmektedir.Tedavi sürecinde, kemoterapinin de etkisiyle hastalar sıklıkla yorgunluk hissi yaşamaktadır. Bu nedenle bireyin kendisini nasıl hissettiği değerlendirilerek yorgunluğun günlük yaşam üzerindeki etkileri belirlenmelidir. Hastanın güçlü yönlerini, yeteneklerini ve ilgi alanlarını tanımasına yönelik destek sağlanmalı, gün içinde belirli aralıklarla dinlenmesi gerektiği vurgulanmalıdır. Uyku düzeninde bozulma tanısı doğrultusunda uygun hemşirelik girişimlerine devam edilmeli, enerjisini etkili bir şekilde kullanabilmesi için rehberlik edilmelidir. Depresyon riski göz önünde bulundurulmalı ve hastanın psikolojik durumu düzenli olarak değerlendirilmelidir. Ağrı, bu hasta grubunda yaygın görülen bir semptom olup, ağrının şiddeti, sıklığı ve tedaviye yanıtı düzenli olarak değerlendirilmeli, ağrı yönetimi etkin bir şekilde sağlanmalıdır. Gerektiğinde analjezik tedavi uygulanarak hastanın konforu artırılmalıdır. Stres yönetimi konusunda değerlendirme yapılarak etkisiz baş etme stratejileri belirlenmeli ve uygun girişimlerde bulunulmalıdır.Bağırsıklık sistemini baskılayan diğer ilaçlar ve kemoterapi tedavisi nedeniyle cilt kuruluğu ve çatlaklar gelişebilir. Bu doğrultuda düzenli hijyen uygulamaları teşvik edilmeli, uygun nemlendirici ürünlerin kullanımı sağlanmalıdır. Günlük tam fizik muayene yapılmalı, beslenme durumu değerlendirilerek eksikliklerin giderilmesi için gerekli girişimlerde bulunulmalıdır. Beslenme yetersizliği durumunda hekim ve diyetisyen ile iş birliği yapılmalı, bulantı ve kusma gibi semptomlar varlığında antiemetik tedavi uygulanmalı ve oral beslenme desteklenmelidir. Bireyin tercih ettiği uygun besinlere ulaşması sağlanmalı, enteral veya parenteral beslenme gereksinimi var ise beslenme programı titizlikle takip edilmelidir. Sıvı-elektrolit dengesizliği riski nedeniyle hastaların böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Sadece serum kreatinin düzeyi ile yetinilmeyip, 24 saatlik idrar toplanarak kreatinin klirensi değerlendirilmelidir. Akut böbrek hasarının ilerlemesini önlemek için erken tanı önemlidir. İlaça bağlı renal toksisiteyi engellemek amacıyla kan siklosporin düzeyleri düzenli aralıklarla ölçülmeli ve ilaç dozu gerektiğinde ayarlanmalıdır. Elektrolit seviyeleri kontrol edilmeli, eksiklikler uygun şekilde yerine konulmalıdır. Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda sıvı- elektrolit fazlalığı varlığında, uygun diyet ve hareket düzenlemeleri yapılmalı, kilo takibi sağlanmalı, ödemli bölgelerin yükseltilmesi ve deri bütünlüğünün korunmasına yönelik hemşirelik girişimleri planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: 'hemşire' 'siklosporin' 'kemik iliği nakli'

Kaynaklar

1. Avcı M, Kocahan M, Etiz P. Hematopoietik kök hücre nakil süreci. Arşiv kaynak tarama dergisi. 2022;31 (3):196-203.
2. Kara H, Arıkan F. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası Yaşam: Hemşirenin Bakım Rolü. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2021;47(1):133-140.
3. Balkış Ç. Türkiye'de Hemşirelik alanında Hematopoetik Kök hücre transplantasyonu ile ilgili yapılan lisansüstü tezlerin incelenmesi. J Health pro res. 2022;4(2):95-107.
4. Kapucu S, Karaca Y. Kök Hücre Naklinde Hasta Değerlendirmesi ve Bakım. C.Ü.Hemşirelik dergisi. 2008;12(3): 52-59.
5. Uzun H, Başbakkal Z. Kemik iliği transplantasyon ünitesinde tedavi gören çocuk hastalarda psikososyal hemşirelik yaklaşımı. Samsun sağlık bilimleri dergisi. 2021;6(1):1-10.
6. Saydam, N. H. (2022). Allojeneik kemik iliği nakli yapılan hematolojik maligniteli hastalarda nakil sonrası erken dönemde siklosporin düzeyleri ile akut graft versus host hastalığı ilişkisinin retrospektif değerlendirilmesi (Order No. 30394120). Available from ProQuest Dissertations & Theses Global. (2800160981).
7. Yıldırım HH ve Arı HO (editör). (2022). TÜSEB-TÜSPE Uluslararası Sağlık Politikaları Kongresi Tam Metin Bildiriler Kitabı. TÜSPE Yayınları, Ankara.
8. Tokgöz B, Koçyiğit İ, Polat G, Eser B, Ünal A, Kaynar L, Sipahioğlu M, Oymak O, Utaş C, Çetin M. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Akut Böbrek Hasarı. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2010; 19(2): 102-107.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-05

Referans Numarası: 30

REFRAKTER ALL HASTASINDA BFM İNDÜKSİYON TEDAVİSİNDE VİNCİRİSTİN EKSTRAVAZASYONU: VAKA SUNUMU

Esra Barın¹, Süreyya Yiğit Kaya¹, Merve Karabulut¹, Elif Yılmaz¹

¹Medipol Mega Üniversite Hastanesi

Giriş: Ekstravazasyon,venöz kanül yoluyla verilen ilaç veya serumun istemsiz olarak, perivasküler ve subkütan boşluğa sızmasıdır.Kemoterapi ekstravazasyonu, kemoterapilerin uygulanması sırasında görülebilen en önemli komplikasyonlardan biridir. Kemoterapi ilaçları ekstravaze olduklarında dokuda hasar oluşturma potansiyellerine göre vezikan, irritan ve vezikan olmayan ilaçlar olarak sınıflandırılır. Burada vincristin ile meydana gelen bir ekstravazasyon olgusunun yönetimi paylaşılmaktadır.

Olgu: 42 yaşında Refrakter ALL tanısı ile takip edilen M.K adlı hasta 2. AHKHN remisyon tedavisi için yatışı yapıp BFM İndüksiyon tedavisi başlanmıştır. M.K'ya, ekip iş birliği ile periferik venöz katater (PVK) ile tedavinin devam edilmesine karar verilmiştir. M.K BFM indüksiyon tedavisi Tedavinin 21. günde tekrar hastaya vincristin tedavisi uygulanmış olup, Vincristine sırasında herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Tedavinin 22. gününde vincristin tedavisi uygulanan sol el üstü periferik ven bölgede ağrı tariflemiş kateter kontrolü yapılarak pvk yenilenmiş. Ağrılı pvk bölgesinde ekimoz gözlemlenmiştir. Hekime bilgi verilip, hekim istemiyle pvk bölgesine 20 dk boyunca ılık kompres uygulama yapılmıştır. Sabah vardiya kontrolünde ağrının arttığı,renk değişimi, hassasiyet, ödem ve ısı artışı olduğu gözlemlenmiştir.Bu durum öncesinde vincristin uygulandığı bilinen M.K'ya sol pvk bölgesi gecikmiş ekstravazasyon olarak değerlendirildi. Bölge taraf kalem ile işaretlendi.Hekim ve hemşire iş birliğinde işaretleme yapılan alanın 6 farklı noktasına 1 ml hyaluronidaz uygulandı. Uygulama sonrası 20 dakika ılık kompres uygulandı. Hyaluronidaz uygulaması sonrası 3. günde derinin kendi rengine döndüğü ağrının ve hassasiyetin olmadığı gözlemlenmeye başlanılmıştır. Hyaluronidaz sonrası 1.ayda doku hasarının iyileştiği görüldü. Gecikmiş ekstravazasyon olması nedeniyle ekstravazasyon gelişikten en geç 12 saat sonra hyaluronidaz uygulaması yapıp,ilk 48 saat içerisinde günde en az dört kez 20 dakikalık ılık uygulamaya geçilmesi gerekirdi.

Tartışma: Erişkinlerde kemoterapi ekstravazasyon sıklığının %0,01–6,9 olduğu tahmin edilmektedir. Olgumuzdaki vinkristinin sebebiyet verdiği ekstravazasyon doku hasarı ile sonuçlanmış, bölge 4 hafta sonunda tam olarak iyileşebilmiştir. Ekstravazasyon olduğu diğer semptomlar nedeniyle fark edilmeyen hastaya, ilk olarak kateter çıkarılmadan önce ilaç damar yolundan aspire edilip, daha sonra çıkarılması, lokal hyaluronidaz uygulanması,ilk 48 saat günde en az 4 kez 20 dakikalık ılık uygulama yapılması gerekirdi. T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, kemoterapik ajanların güvenli kullanımına ilişkin yönetmelik kapsamında bir rehber yayınlamıştır. Onkoloji Hemşireliği Derneği'nde, kemoterapik ajanların güvenli uygulanmasına yönelik bir rehber geliştirmiştir. Bu rehberde, "ekstravazasyon önleme ve izlem talimatı" ile yapılması gereken girişimler sıralanmıştır. Ekstravazasyonların tümünün periferik damar yolunda geliştiği, sıklıkla karşılaşılan kemoterapik ajanın ise vinka alkaloidleri olduğu saptanmıştır. Ayrıca uygulanan vezikan ilacın konsantrasyonu, ekstravaze olan miktarı ve lokalizasyon oluşabilecek hasarın şiddetini belirleyen diğer faktörler olduğu saptanmıştır. Kemoterapi tedavisinin port ya da Hickman kateterden uygulanmasının ekstravazasyon riskini azalttığı belirtilmektedir. Ciddi doku hasarına yol açabilecek Vinkristin vb. uygulanmasında, ekstravazasyon açısından daha dikkatli ve olası risklerin farkında olarak, hazırlıklı olunmalıdır. Söz konusu dikkat ve hassasiyet ekstravazasyon olgularının azalmasını sağlayacaktır.

Sonuç: Sonuç olarak kemoterapi tedavisi uygulanan ünitelerde (özellikle hemato-onkoloji birimlerinde) hastaların tedavi ve bakımından sorumlu sağlık profesyonellerinin"ekstravazasyon önleme ve izlem talimatına" yönelik farkındalıklarını artıracak girişimlerin (eğitim programları, afiş, broşür, renkli etiketleme oluşturma gibi) düzenli aralıklarla sürdürülmesi ve güncel tutulması anlamlı olacaktır.

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI HEMORAJİK SİSTİT GELİŞEN HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE UYGULANAN TEDAVİLER

Tuğba Şen^{1,2}, Gülçin Miyase Sönmez¹, Özlem Kılıç¹, Güldane Cengiz Seval¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Selami Koçak Toprak¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Fakültesi

Amaç: Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) sonrası hemorajik sistit (H.S) gelişen hastaların klinik özelliklerinin ve bu hastalara uygulanan tedavilerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem: 2020 yılından itibaren merkezimizde allojeneik kök hücre nakli yapılan ve sonrasında hemorajik sistit gelişen 19 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 27 programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 4 kadın (%21.1), 15 (%78.9) erkek toplam 19 hastanın medyan yaşı 31 yıl (21-64 yıl) olarak bulundu. Kök hücre kaynağı olarak sadece aplastik anemi tanılı bir hastada kemik iliği kullanıldı, diğerlerinde periferik kan kullanıldı. Nakil sürecinde sadece bir hastada siklofosfamid kullanılmadı diğer hastalarda siklofosfamid kullanıldı. Hastaların 15'inde (%78.9) BK virüs tespit edildi. Nakilden medyan 44 gün (6-116 gün) sonra hastalara hemorajik sistit tanısı konuldu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Hemorajik sistit tedavisinde 10 hastaya (%52.6) sidofovir, 3 hastaya (% 15.8) hiperbarik oksijen tedavisi uygulandı. Hastalara uygulanan tedaviler tablo 2'de özetlenmiştir. Hemorajik sistit evresi ile hastalığın tanısı (p:0,089), BK virüs varlığı (p:0,582), CMV varlığı (p: 0,813), verici tipi (akraba, akraba dışı, haplo) (p:0,714), TCI'ya göre hazırlık rejiminin yoğunluğu (p:0,086), kullanılan immunsupresif ilacın tipi (siklosporin, takrolimus, vb) (p:0,464) arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi. BK virüs olanlarda olmayanlara göre medyan hastanede yatış süresi daha fazlaydı (sırasıyla ;medyan (min-maks) 56 gün (1-216 gün), 31 gün (20-82 gün)) ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p:0,307). BK virus olmayanlarda olanlara göre hemorajik sistitin daha geç ortaya çıktığı (sırasıyla medyan 59 gün; 38 gün; p:0,596) görüldü.

Sonuç: Hemorajik sistit (H.S) allojenik hematopoietik kök hücre naklinin (AKHN) yaygın ve ciddi bir komplikasyondur. Yapılan çalışmalarda; erkeklerde, BK virüs varlığında, siklofosfamid bazlı greft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi kullanıldığında H.S gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (1,2). Ayrıca miyeloablantif hazırlama rejimi ve haploidentik verici ile yapılan nakillerde H.S oranı daha fazla bulunmuştur (3). H.S tedavisinde destekleyici önlemler (mesane yıkaması, kan transfüzyonu), sidofovir, gansiklovir, leflunomid, siprofloksasin, intravezikal sodyum hiyaluronat uygulaması, hiperbarik oksijen tedavisi gibi yöntemler kullanılır (4). Bizim çalışmamızda 19 hastanın 15'i (%78.9) erkekti ve hastaların %78.9'unda BK virus tespit edildi. Bir hasta hariç tüm hastalarda hazırlama rejiminde siklofosfamid kullanıldı. BK virüs olanlarda hastaneye yatış süresi daha uzun, H.S tespit edilme süresi daha erkendi ancak istatistiksel olarak BK virüs olmayanlar ile aralarında fark bulunmadı (sırasıyla p:0,307, p:0,596). Çalışmamızda H.S evresi ile hastalığın tanısı, BK virüs varlığı, CMV varlığı, vericinin akraba, akraba dışı, haploidentik olması, hazırlık rejiminin yoğunluğu, kullanılan immunsupresif ilacın tipi arasında fark saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Hemorajik sistit, hematopoietik kök hücre nakli, BK virüs

Kaynaklar

- 1- Galli E. ve ark Hemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplantation: a role for age and prostatic hyperplasiaupportive Care in Cancer (2022) 30:4953–4959 <https://doi.org/10.1007/s00520-022-06916--8>
- 2- Shen B ve ark. Risk factors associated with hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Blood Sci. 2022 May 17;4(2):83–88. doi: 10.1097/BS9.0000000000000110
- 3- Silva L.P. ve ark Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type Haematologica. 2010 Apr 21;95(7):1183–1190. doi: 10.3324/haematol.2009.016758
- 4- Coomes E.A. ve ark. Efficacy of Cidofovir in Treatment of BK Virus–Induced Hemorrhagic Cystitis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients Biol Blood Marrow Transplant 24 (2018) 1901–1905 <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.04.009>

Tablo 1. Hastaların Tanımlayıcı ve Klinik Özellikleri

Cinsiyet	Kadın (n,%)	4 (%21,1)
	Erkek (n,%)	15 (%78,9)
Yaş	Medyan (min-maks)	31 (21-64)
Tanı	AML (n,%)	10 (%52,6)
	ALL (n,%)	2 (%10,5)
	KML (n,%)	2(%10,5)
	AA (n,%)	1(%5,3)
	MDS/MPN (n,%)	1(%5,3)
	Diskeratosis Konjenita (n,%)	1(%5,3)
	Langerhans Hücreli Histoisitoz (n,%)	1(%5,3)
	Periferik T Hücreli Lenfoma (n,%)	1(%5,3)
Verici Tipi	Akraba (n,%)	2(%10,5)
	Haploidentik (n,%)	9 (%47,4)
	MUD (n,%)	8 (%42,1)
HLA Uyumu	10/10 (n,%)	5 (%26,3)
	9/10 (n,%)	5 (%26,3)
	8/10 (n,%)	1(%5,3)
	6/10 (n,%)	1(%5,3)
	5/10 (n,%)	1(%5,3)
TCI'ya göre Hazırlık Rejiminin Yoğunluğu	Düşük (n,%)	1(%5,3)
	Orta (n,%)	12 (%63,2)
	Yüksek (n,%)	6 (%31,6)
TCI Puanı	2 Puan (n,%)	1(%5,3)
	3 Puan (n,%)	11 (%57,9)
	4 Puan (n,%)	6 (%31,6)
	5 Puan (n,%)	1(%5,3)
Siklofosfamid Dozu (mg/m2)	Medyan (min-maks)	180 (0-220)
Nötrofil Engraftmanı (gün)	Medyan (min-maks)	18 (10-33)
Trombosit Engraftmanı (gün)	Medyan (min-maks)	19,5 (11-44)
GVHH Profilaksisi	TAKROLİMUS+MMF (n,%)	11 (%57,9)
	CSA+MMF (n,%)	3 (%15,8)
	CSA+MTX+ATG (n,%)	2(%10,5)
	CSA+MMF+ABATACEPT (n,%)	1(%5,3)
	Diğer (n,%)	2(%10,5)
GVHH Varlığı	var	10 (%52,6)
	yok	9 (%47,4)
GVHH Tutulum Yeri	Gilt (n,%)	2(%10,5)
	GİS (n,%)	5 (%26,3)
	Gilt + GİS (n,%)	3 (%15,8)
BKV Varlığı	var (n,%)	15 (%78,9)
	yok (n,%)	4 (%21,1)
CMV Varlığı	var (n,%)	15 (%78,9)
	yok (n,%)	4 (%21,1)
Hemorajik Sistitin Kaçınıcı Gün Ortaya Çıktığı	Medyan (min-maks)	44 (6-116)
Hemorajik Sistit Evresi	1.evre	2(%10,5)
	2.evre	6 (%31,6)
	3.evre	8 (%42,1)
	4.evre	3 (%15,8)
Hastanede Yatış Süresi (gün)	Medyan (min-maks)	52 (1-216)
Yaşayan Hasta Sayısı	Yaşayan (n,%)	9 (%47,4)
	Ölen (n,%)	10 (%52,6)
Nakil ile Ölümlü Arasında Geçen Süre (gün)	Medyan (min-maks)	163 (46-385)

Tablo 2. Hastalara Uygulanan Tedaviler

		n,%
İntravenöz Hidrasyon	Uygulanan	18 (%94,7)
	Uygulanmayan	1 (%5,3)
Mesane İrrigasyonu	Uygulanan	17 (%89,5)
	Uygulanmayan	2 (%10,5)
Siprofloksasin	Uygulanan	16 (%84,2)
	Uygulanmayan	3 (%15,8)
Hyalüronik Asit	Uygulanan	7 (%36,8)
	Uygulanmayan	12 (%63,2)
Sidofovir	Uygulanan	10 (%52,6)
	Uygulanmayan	9 (%47,4)
Hiperbarik Oksijen Tedavisi	Uygulanan	3 (%15,8)
	Uygulanmayan	16 (%84,2)

■ Hazırlık Rejimi

SS-07

Referans Numarası: 54

ÇOCUK HASTALARDA HAZIRLAMA REJİMİNDE BUSULFAN DOZUNUN ARDIŞIK KAN DÜZEY ÖLÇÜMLERİ İLE AYARLANMASI VE ÖNEMİDilber Talia İleri¹, Elif İnce¹, Hasan Fatih Çakmaklı¹, Mehmet Ertem¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Pediatrik Kıt Ünitesi

Busulfan (BU) temelli myeloablative tedaviler hematopoietik kök hücre nakillerinde en yaygın kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış hazırlama rejimleridir. Özellikle çocuk yaş grubunda BU farmakokinetiğinin vücut ağırlığına göre değişkenlik göstermesi nedeni ile sabit bir dozu bulunmamaktadır. Vücut ağırlığına göre önerilen başlangıç dozlarının izlemde kan düzeyine göre ayarlanması hem yan etkisinin azaltılması hem de yeterli etkinliğin sağlanması için gereklidir. Bu çalışmada, BU kan düzeylerine ardışık günlerde bakılarak yapılacak doz ayarlamalarının hedeflenen ilaç düzeyini sağlamadaki yerini ve bu ayarlamaların nasıl yapılması gerektiğini belirlemeyi amaçladık. Kliniğimiz Ankara ÜTF Çocuk Hematoloji Bilim Dalı tarafından hematolojik hastalık nedeniyle Ocak 2015-Ocak 2025 tarihleri arasında allojenik HKHT uygulanan ve hazırlama rejiminde myeloablative amaçlı BU kullanılan bütün hastalar değerlendirildi. Toplam 95 hastamızın büyük çoğunluğunu hemoglobinopatiler (%50,5) ve akut lösemiler (%34,7) oluşturmaktaydı. Ortanca yaş 8,7 yıl (0,7-18,3 yıl) idi. Hastalarımıza BU başlangıç dozu BFM tarafından hastaların vücut ağırlığına (VA) göre önerilen doz tablosuna göre belirlendi. Bu doğrultuda, VA<9,0 kg olan 4 hasta, 9,0-15,9 kg olan 20 hasta, 16-22,9 kg olan 21 hasta, 23-34,0 kg olan 19 hasta ve >34 kg olan 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Bütün hastaların BU'nın 3 ve 7'inci dozlarından sonra olmak üzere en az iki kez, gerek görülen 74 hastaya (%80) 11 ve 15'inci dozlardan sonra olmak üzere 3 veya 4 kez BU kan düzeylerine bakıldı. Busulfan kan düzeyi "eğri altında kalan alan (AUC)" 3600-5400 µMol.min/gün hedeflenerek doz ayarlamaları yapıldı. Yapılan doz ayarlamasının uygunluğu ardışık ölçümlerle kontrol edilerek gerektiğinde tekrar doz ayarlamaları yapıldı. Toplamda 71/95 (%74,7) hastamızda doz ayarlaması gerekti. Doz ayarlaması gereken 71 hastanın 63'ünde (%88,7) ayarlama ilk gün gönderilen düzey sonrasında yapıldı. İlk gönderilen örnekte gerekmiyep takip edilen günlerdeki kan düzeylerine göre 8 hastamızda (%11,3) doz ayarlamamız gerekti. Doz ayarlaması gereken 71 hastamızın 44'ünde (%62) doz artımı, 27'sinde (%38) doz azaltımı yapılması gerekti. Doz ayarlaması yapılan 71 hastamızın 36'sında (%50,7) tekrarlanan kan düzeylerine göre birden fazla doz ayarlaması gerekti. Doz ayarlaması literatürde önerildiği gibi hedef aralığın ortalaması yerine üst ve alt sınırlar hedeflenerek yapıldı. Bu yaklaşım ile doz artırımı veya azaltımları literatürde önerilenden farklı olarak daha az miktarda olacak şekilde hesaplandı. Ancak buna rağmen doz ayarlaması yapılan 36 hastanın 16'sında (%44,4) tekrar ters yönde doz ayarlaması yapılması gerekti. Doz ayarlamaları sonrasında 95 hastamızın 84'ünde (%88,4) totalde hedeflenen AUC değerlerine ulaşıldı. Busulfanın en çekinilen yan etkilerinden biri olan hepatik veno oklüzyon hastalığı (VOD) 10/95 (%10,5) hastamızda gelişti. Doz ayarlamasına göre değerlendirildiğinde hiç doz değişikliği yapılmayan 24 hastanın 3'ünde (%12), doz artımı yapılan 44 hastanın 4'ünde (%9), doz azaltımı yapılan 27 hastanın 3'ünde (%9) VOD geliştiği ve aralarında fark olmadığı bulundu. Sonuç olarak, BU farmakokinetiği çocuk yaş grubunda çok değişkenlik gösterdiği için

mutlaka kan düzeylerine göre doz ayarlaması yapılarak uygulanmalıdır. Bu çalışma ile genelde önerildiği gibi sadece ilk gün bakılan kan düzeyine göre doz ayarlamasının yapılması ve ardışık düzey takibinin yapılmamasının doğru bir yaklaşım olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, doz ayarlamasının literatürde önerildiği gibi ortalama AUC hedeflenerek yapılması, aşırı doz artırımı veya azaltımlarına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda bu yaklaşımın uygun olmadığı, doz ayarlamasının alt ve üst sınırlar hedeflenerek yapılmasının gerektiği bulunmuştur. Bu doz ayarlama yaklaşımımıza karşın, hastaların %44,5'inde ardışık düzey kontrollerine göre tersine doz ayarlaması gerekmiştir. Bu bulgu, çalışmamızın klinik uygulamaya en önemli katkılarından birini oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Busulfan, kan düzeyi, hazırlama rejimi, çocuk, veno oklüzyon hastalığı

■ Pediatrik Konular

SS-08

Referans Numarası: 7

PEDİATRİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLGULARINDA HAZIRLAMA REJİMİNİN ENDOJEN METABOLİK BİLEŞENLER VE METABOLİK YOLAKLAR ÜZERİNE ETKİSİFatma Burcu Belen Apak¹, Emirhan Nemutlu², Cemilcan Eylem², Tuba Rençber², Duygu Çetinkaya³, Gizem Yılmaz⁴, Fatma Visal Okur³, Barış Kuşkonmaz³, Caner İncekaş⁵¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Ankara²Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı, Ankara³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Pediatrik Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi, Ankara⁴Hacettepe Üniversitesi, Kök Hücre Araştırma Ve Uygulama Merkezi, Ankara⁵Başkent Üniversitesi İstatistik Danışmanlık Ve Araştırma Merkezi, Ankara

Giriş ve Amaç: Allojeneik hematopoietik kök hücre naklinde; kök hücrelerin greft olarak hastaya verilmesi ile beraber donör hücrelerinin engraftmanı, greft versus host hastalığı (GVHD), malignitenin kontrolü, tolerans gelişimi ve immün rekonstrüksiyon gibi pek çok immünolojik reaksiyon tetiklenmektedir. Bir hücre veya canlıdaki metabolik olayların tümü metabolom olarak adlandırılır. Metabolomik, metabolomdaki küçük moleküllü metabolitlerin yüksek hassasiyetle analitik teknikler kullanılarak saptanması, tanımlanması ve miktarının belirlenmesidir. Çalışmamızda, hazırlık rejimi öncesi ve nakil 0.günde ürün verilmeden önceki hasta plazma örneklerinde metabolomik değişikliklerin araştırılmasını hedefledik.

Yöntem: 1.1.2000-1.1.2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Hematopoietik Kök Hücre Nakil ünitesinde kök hücre nakli yapılmış olan ve hazırlama rejimi öncesi ve nakil 0.günde plazma örnekleri biyobanka onamı alınmasını takiben saklanmış olan 0-18 yaş arası toplam 38 olgu ve yine biyobanka onamları ile örnekleri saklanmış olan vericileri (n=38) araştırmaya dahil edilmiştir. Tüm örneklerde GC-MS ve LC-qTOF-MS temelli metabolomik analizler gerçekleştirilmiştir. Metabolomik verisi klinik veriler ile korele edilmiştir.

Bulgular: Olguların %31,8'i (n=12) hematolojik malignite, %26,32'si (n=10) hematolojik hastalık (aplastik anemi, talasemi gibi), %39,47'si (n=15) immün yetmezlik, %2,63'ü (n=1) metabolik hastalık grubunda olup, hazırlama rejimi ile beraber (hazırlama rejimi öncesi ve nakil günü arasında en anlamlı değişkenlik gösteren metabolik yollar aminoasit t-RNA biyosentezi, sitrat (trikarboksilik asit siklusu), alanin aspartat ve glutamat metabolizması, gliksilat ve dikarboksilat metabolizması, arjinin ve prolin metabolizması, propionat metabolizması ve glutatyon metabolizması olarak bulunmuştur (p<0,05). Hazırlama rejimi öncesi (a), nakil günü (a1-T0) ve kontrol (donör) gruplarında en çok farklılık gösteren ilk 50 metabolit Şekil 1'de verilmiştir. Hasta örnekleri ayrıca hazırlık rejimi sonrası (a1) T0 noktasında (nakil günü) myeloablative rejim (MA) vs. nonmyeloablative (NMA) rejime maruz kalma sonrası metabolik farklılıkları açısından değerlendirilmiştir. A Şekil 2'de T0 noktasında hazırlama rejimi tipine göre metabolitlerin dağılımı PLS-DA grafiğinde gösterilmiştir. Ayrıca iki grubu (MA vs NMA) en çok ayırdeden metabolitler VIP grafiğinde gösterilmiş, MA rejim etkisi ile örneklerde T0'da anlamlı olarak artan ve azalan metabolitler gösterilmiştir.

Sonuç: Hazırlama rejimi öncesi, sonrası ve kontrol grubu karşılaştırıldığında en anlamlı değişkenlik gösteren metabolik yollar aminoasit t-RNA biyosentezi, sitrat (trikarboksilik asit siklusu), alanin aspartat ve glutamat metabolizması, gliksilat ve dikarboksilat metabolizması, arjinin ve prolin metabolizması, propionat metabolizması ve glutatyon metabolizması

Tablo 2’te görüldüğü gibi genel ortalama sağkalıma erişilemedi. Gruplar arasında ortalama sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p=0.698$) (Şekil-1). Grup-1 de 13 hasta yaşamaktadır. Grup-2 de ise 1 hasta kaybedilmiştir.

Grup-1 de 1 (%7,7) hasta grup-II de 2 (%3) hastada grade-II-IV akut GVHD gelişmiştir. Grup-1 de 1 (%7,7) hastada grup-II de 4 (%6,1) hastada kronik GVHD gelişmiştir.

Tartışma: PTCy allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonunda giderek daha fazla kullanılmaktadır, ancak az sayıda çalışmada farklı PTCy dozlarını karşılaştırmıştır. Bir çalışmada 100mg/kg ile 80 mg/kg PTCy karşılaştırılmış olup akut ve kronik GVHD, toplam sağkalım (OS), relaps dışı mortalite (NRM) yönünden anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (5). Başka bir çalışmada PTCy 100mg/kg ile 80 mg/kg karşılaştırılmış OS ve akut-kronik CVHD yönünden farklılık bulunmamıştır (6). Çalışmamızda PTCy 100mg ile 66 mg karşılaştırıldığında aralarında OS, akut-kronik CVHD ve NRM yönünden istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmada CMV viremi grup-1 de %15, grup-2’de %7,7 BK virüs ilişkili sistit grup-1’de %7,7, grup 2’de %3 bulunmuştur (Tablo-3). PTCy doz azaltımı CMV viremi ve BK sistit görülme sıklığını azaltmış olup benzer çalışmalarda bulunmaktadır (11).

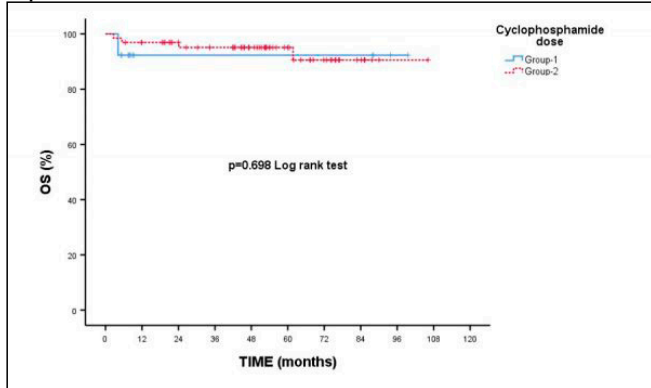
Sonuç: Bulgularımız, Orak hücre hastalığında allojenik kök hücre naklinde 66 mg/kg PTCy’nin geçerli bir seçenek olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Orak Hücre Hastalığı, PTCy (Posttransplant siklofosfamid), Toksikite

Kaynaklar

1. Leo Luznik, Javier Bolan^{os}-Meade, Marianna Zahurak, et al. Blood, 22 April 2010 Volume 115, Number 16: 3224-3230.
2. Annalisa Ruggeri, Myriam Labopin, Giorgia Battipaglia, et al. Timing of Post-Transplantation Cyclophosphamide Administration in Haploidentical Transplantation: A Comparative Study on Behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 26 (2020) 1915-1922.
3. Anna Maria Raiola, Alida Dominiotto, Anna Ghiso, et al. Unmanipulated Haploidentical Bone Marrow Transplantation and Posttransplantation Cyclophosphamide for Hematologic Malignancies after Myeloablative Conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 19 (2013): 117-122.
4. Junichi Sugita, Tomohiko Kamimura, Takayuki Ishikawa, et al. Reduced dose of posttransplant cyclophosphamide in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation volume 56 (2021): 596–604.
5. Junichi Sugita, Tomohiko Kamimura, Takayuki Ishikawa, et al. Reduced dose of posttransplant cyclophosphamide in HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation volume 56, pages 596–604 (2021).
6. Rémy Duléry, Claire Goudet, Daniele Mannina, et al. Reduced post-transplant cyclophosphamide doses in haploidentical hematopoietic cell transplantation for elderly patients with hematological malignancies. Bone Marrow Transplantation (2023) 58:386–392.

Gruplar arası OS



Tablo 1. Çeşitli Sosyodemografik ve klinik değişkenlerin Gruplara ait karşılaştırmaları

Karakteristikler	Toplam N=78	Group 1 N=13	Group 2 N=65	p
Yaş, yr				
17-40	60 (87,2)	12 (92,3)	56 (86,2)	1.000b
>40	10 (12,8)	1 (7,7)	9 (13,8)	1.000b
Hasta-donör cinsiyet				
FF	14 (17,9)	3 (23,1)	11 (16,9)	0.831
FM	19 (24,4)	4 (30,8)	15 (23,1)	0.831
MF	22 (28,2)	3 (23,1)	19 (29,2)	0.831
MM	23 (29,5)	3 (23,1)	20 (30,8)	0.831
Hasta-donör CMV				
Neg-Neg	2 (2,6)	0 (0)	2 (3,1)	0.288
Pos-Neg	8 (10,3)	3 (23,1)	5 (7,7)	0.288
Pos-Pos	68 (87,2)	10 (76,9)	58 (89,2)	0.288
Donör durumu				
Non-Hgb S taşıyıcı donör	34 (44,2)	4 (30,8)	30 (46,9)	0.286
Hgb S taşıyıcı donör	43 (55,8)	9 (69,2)	34 (53,1)	0.286
Hasta genotipi				
Homozigot Hgb S	57 (73,1)	9 (69,2)	48 (73,8)	0.740
Hgb S-β talesemi	21 (26,9)	4 (30,8)	17 (26,2)	0.740
Serum ferritin ≥1000 ng/dL				
Hayır	63 (80,8)	10 (76,9)	53 (81,5)	0.707
Evet	15 (19,2)	3 (23,1)	12 (18,5)	0.707
Komorbidite Skoru (Sorrör)				
Yüksek	78 (100,0)			
Kan grubu durumu				
ABO major uyumsuz	15 (19,2)	3 (23,1)	12 (18,5)	0.381
ABO minor uyumsuz	11 (14,1)	0 (0)	11 (16,9)	0.381
Çift Yönlü uyumsuz	4 (5,1)	0 (0)	4 (6,2)	0.381
Kan Grubu uyumlu	48 (61,5)	10 (76,9)	38 (58,5)	0.381
Kök hücre Kaynağı				
Kemik iliği	1 (1,3)	0 (0)	1 (1,5)	1.000
Periferik	77 (98,7)	13 (100)	64 (98,5)	1.000

Tablo 2. Hastalara ait OS karşılaştırmaları

OS (ay)	1 aylık %	1 yıllık %	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Genel	100	96,1	96,1	90,7	- (-)	
cyclophosphamide doz grupları						
Grup-I	100,0	92,3	92,3	92,3	- (-)	0.698
Grup-II	100,0	96,9	95,1	90,6	- (-)	0.698

Tablo 3. doz gruplarına göre bir yılda kardiyak ve enfeksiyöz komplikasyonların kümülatif insidansı

Tanımlar	Grup-1	n	Grup-2	n	p
CMV		2		5	0.04
Kardiyak olaylar		0		0	
Bakteriyemi		0		3	0.254
BK sistit		1		2	
Kateter enfeksiyonu		1		2	
FEN atağı		0		10	

DÜŞÜK YOĞUNLUKLU HAZIRLAMA REJİMİNDE FLUDARABİN YERİNE KLADRİBİN KULLANIMIUğur Şahin^{1,3}, Selin Merih Ural¹, Ayla Gökmen⁴, Önder Arslan², Muhi Özcan²¹Medicana International Ankara Hastanesi, Kemik İliği Nakli Ünitesi²Ankara Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı³Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı⁴Medicana International Bursa Hastanesi, Kemik İliği Nakli Ünitesi

Giriş: Fludarabin ve kladrabin, çeşitli lenfoid ve miyeloid hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılan pürin nükleozit analoglarıdır. Kladrabin, fludarabinden farklı olarak hem bölünen hem de bölünmeyen hücreler üzerinde etkilidir, doğrudan antilösemik ve hipometilasyon aktivitesine sahiptir ve CD4+ lenfositler üzerinde daha belirgin ve uzun süreli immünosupresif etki gösterir. Kladrabinin fludarabine göre bu avantajları, özellikle koşullandırma rejimlerinde kullanımına ilişkin sınırlı araştırmalardan elde edilen olumlu sonuçlar göz önüne alındığında, onu umut verici bir alternatif haline getirmektedir. Bu prospektif kohort çalışması, fludarabin ktlığı sırasında, fludarabin, düşük doz melfalan ve düşük doz total vücut ışınlaması (TBI) içeren düşük yoğunluklu hazırlama (RIC) rejiminde fludarabin yerine kladrabin kullanımının güvenliğini ve etkinliğini karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Yöntem: Kasım 2019 ile Aralık 2022 arasında allojenik kök hücre nakli planlanan yüksek riskli hematolojik maligniteli ardışık hastalar çalışmaya dahil edildi. İlaç ktlığı nedeniyle fludarabin yerine kladrabin kullanıldı. Tüm hastalar RIC için uygun bulundu. RIC protokolü -2. günde intravenöz melfalan (75 mg/m²/gün), -1. günde 200 cGy TBI ve -5 ile -2. günler arasında ya subkutan kladrabin (10 mg/m²/gün) ya da intravenöz fludarabin (40 mg/m²/gün) içeriyordu. Graft versus host hastalığı (GvHH) profilaksisi, HLA uyumlu aile içi nakillerde kalsinörin inhibitörü (CNI) ile mikofenolat mofetil (MMF) kombinasyonunu, HLA uyumsuz aile içi ve akraba dışı vericiler ve haploidentik donör nakillerinde post-transplant siklofosamid ile CNI ve MMF kombinasyonunu içeriyordu. Birincil amaç, kladrabin ile fludarabinin güvenliğini karşılaştırmaktı. İkincil amaç ise herhangi bir sağkalım avantajını belirlemektir. Hastaların tanıdaki özellikleri, toksisiteler, komplikasyonlar ve sağkalım sonuçları kaydedildi. Analizlerde %5 tip 1 hata (iki yönlü) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

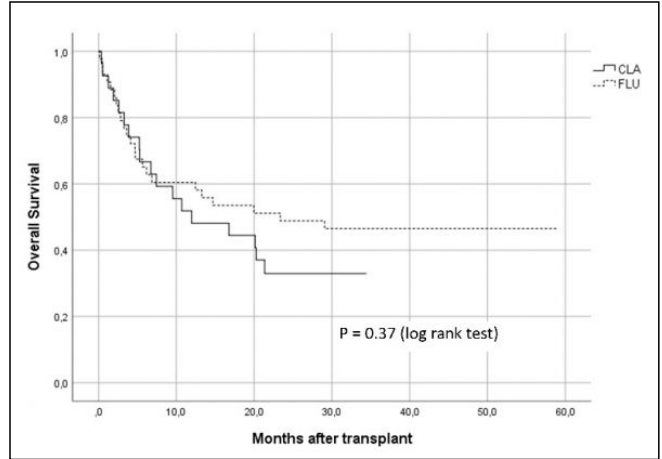
Bulgular: Toplam 70 ardışık hasta (27 kladrabin kohortu, 43 fludarabin kohortu) çalışmaya dahil edildi. Ortanca yaş 59 olup, hastaların %64,3'ü erkekti. Nakil sonrası ortalama takip süresi 16,8 aydı. Akut GvHH insidansı fludarabin kohortunda daha yüksekti. Grade 3-4 toksisite gözlenmedi. Genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve nakil ilişkili mortalite (TRM) her iki kohortta benzerdi.

Sonuçlar: Kladrabinin T hücreleri üzerindeki uzun süreli immünosupresif etkisi, akut GvHH insidansının daha düşük olmasından sorumlu olabilir. Kladrabin, allojenik kök hücre nakli için RIC rejimlerinde fludarabine güvenli ve etkili bir alternatif gibi görünmektedir. Kladrabin ile fludarabin arasındaki seçim, hastaya özgü faktörler (hastalık özellikleri, GvHD riski ve komorbiditeler) göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

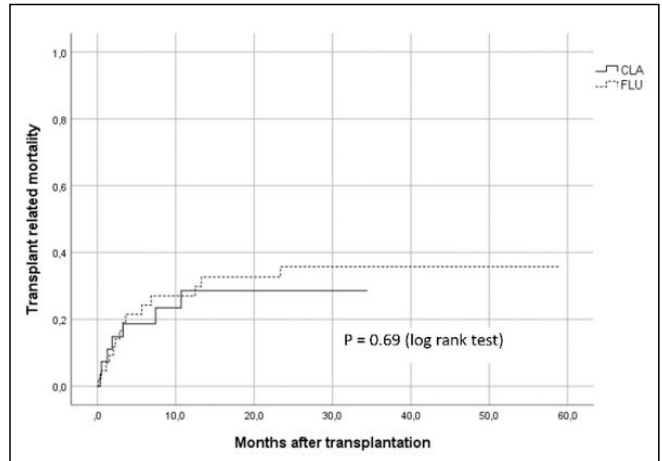
Anahtar kelimeler: allojenik kök hücre nakli; kladrabin; fludarabin

Kaynaklar

- Shi YY, et al. Front Pharmacol 2023; 14: 1014306. e-pub ahead of print 20230203; doi: 10.3389/fphar.2023.1014306 Joshua Bomsztyk, et al. Recent guidelines for high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant for systemic AL amyloidosis: a practitioner's perspective. Expert Review of Hematology. 2022;15(9);781-8.
- Modi D, et al. Outcomes of Fludarabine, Melphalan and Total Body Irradiation as a Reduced Intensity Conditioning Regimen in Matched Donor Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. Transplant Cell Ther 2021; 27(8): 665 e661-665 e667.



Şekil 1. Genel sağkalım



Şekil 2. Transplant ilişkili mortalite

Tablo 1. Çalışma kohortlarının demografik ve transplantasyonla ilgili başlangıç özellikleri

		KLA (n=27)	FLU (n=43)	P
Cinsiyet, n (%)	Erkek	18 (66,7)	27 (62,8)	,74
	Kadın	9 (33,3)	16 (37,2)	
Yaş, ortalama (min-maks)		60 (23-73)	59 (22-76)	,89
Tanı, n (%)	ALL	1 (3,7)	7 (16,3)	,66
	AML	11 (40,7)	13 (30,2)	
	HL	4 (14,8)	7 (16,3)	
	CMN	2 (7,4)	4 (9,3)	
	MDS	6 (22,2)	9 (20,9)	
	NHL	3 (11,1)	3 (7,0)	
DRI, n (%)	Düşük	2 (7,4)	2 (4,7)	,54
	Orta	11 (40,7)	13 (30,2)	
	Yüksek	14 (51,9)	28 (65,1)	
ECOG-PS, ortalama (min maks)		1 (0-2)	0 (0-2)	,24
CCI, n (%)	Hafif	8 (29,6)	18 (41,9)	,27
	Orta	14 (51,9)	22 (51,1)	
	Şiddetli	5 (18,5)	3 (7,0)	
Verici türü, n (%)	Aile içi	9 (33,3)	16 (37,2)	,78
	Akraba dışı	9 (33,3)	16 (37,2)	
	Haploidentik	9 (33,3)	11 (25,6)	
Kan grubu uyumsuzluğu, n (%)	Yok	17 (63,0)	21 (48,8)	,33
	Majör	4 (14,8)	13 (30,2)	
	Minör	6 (22,2)	9 (21,0)	
Cinsiyet uyumsuzluğu, n (%)		13 (48,1)	18 (41,9)	,61
Verilen kök hücre miktarı, (x 10 ⁶ CD34/kg), ortalama (min-maks)		5,09 (3,20-7,58)	4,89 (2,96-8,83)	,24
Dondurulmuş kök hücre kullanımı, n (%)		4 (14,8)	13 (30,2)	,14

Tablo 2. Çalışma kohortlarının transplant ilişkili komplikasyonları ve transplant sonuçlarını

	KLA (n=27)	FLU (n=43)	P
Ünitede kalma süresi (gün), ortalama (min-maks)	28 (19-61)	27 (12-96)	,73
Nötrofil engraftman süresi (gün), ortalama (min-maks)	19 (11-33)	15 (0-45)	,01
Trombosit engraftman süresi (gün), ortalama (min-maks)	19 (7-128)	15 (0-56)	,35
Engraftman yetmezliği, n (%)	1 (4,4)	1 (2,3)	,69
Verilen aferez trombosit sayısı, ortalama (min-maks)	8 (0-37)	9 (0-25)	,84
Verilen eritrosit süspansiyonu sayısı, ortalama (min-maks)	4 (0-13)	3 (0-22)	,76
Akut GvHH, grade 3-4, n (%)	5 (18,5)	10 (23,2)	,04
Kronik GvHH, n (%)	7 (25,9)	8 (18,6)	,47
TA-TMA, n (%)	3 (11,1)	6 (14,3)	,73
VOD, n (%)	2 (7,4)	3 (7,3)	,97
Guillain-Barre sendromu, n (%)	1 (3,7)	-	,20
Difüz alveolar kanama, n (%)	1 (3,7)	1 (2,3)	,74
Atrial fibrilasyon, n (%)	3 (11,1)	5 (11,6)	,95
Pulmoner ödem, grade 1-2, n (%)	1 (3,7)	5 (11,6)	,25
Perianal enfeksiyon, n (%)	4 (14,8)	1 (2,4)	<,05
Pnömoni, grade 1-2, n (%)	7 (25,9)	15 (34,9)	,43
Invaziv pulmoner aspergilloz, n (%)	5 (18,5)	8 (18,6)	,99
Febril nötropenik atak, n (%)	24 (88,9)	33 (76,7)	,21
Bulantı, grade 1-2, n (%)	15 (55,6)	41 (95,3)	<,001
BK virus hemorrajik sistiti, n (%)	3 (11,1)	5 (11,6)	,92
Hemorrajik sistiti, n (%)	3 (11,1)	8 (18,6)	,40

■ Akut Lösemi

SS-11

Referans Numarası: 129

AKUT MYELOİD LÖSEMİLİ HASTALARDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ MYELOBLATİF HAZIRLAMA REJİM OLARAK FLUDARABİN+SİKLOFOSFAMİD'İN SİKLOFOSFAMİD+TBI İLE ETKİNLİK VE GÜVENLİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Selim Sayın¹, Murat Yıldırım¹¹Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği Ve Kök Hücre Nakil Merkezi, Ankara

Giriş: Genel olarak, siklofosfamid (Cy) ile myeloablatif dozda tüm vücut ışınlaması (TBI, dozlar tipik olarak 1200 cGy) kombinasyonu veya busulfan (Bu) içeren hazırlama rejimleri (Bu/Cy, Flu/Bu, Flu/Bu/TBI vb.) myeloablatif Allojenik kök hücre nakli (AKHN) rejimleri olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, akut myeloid lösemi (AML) tanılı hastalarda tam uyumlu donörden uygulanan farklı myeloablatif hazırlama rejimlerinin (Flu-Bu ve Cy-TBI) AKHN sonuçları üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır.

Yöntemler: Merkezimizde, 2016-2025 yılları arasında AML tanısıyla AKHN yapılan 18-60 yaş arası 47 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Flu-Bu rejimi uygulanan 12 hastanın sonuçları, Cy/TBI1200 rejimi uygulanan 35 hasta ile karşılaştırılmıştır. Tüm hastalar nakil sonrası immünsüpresif tedavi olarak metotreksat ve kalsinörin inhibitörü almıştır. Çalışmaya, 9/10 HLA uyumlu donörlerden yapılan nakiller ve post-transplant siklofosfamid uygulanan hastalar ve düşük yoğunluklu hazırlama rejimi kullanılan hastalar (RIC), 2. Allojenik nakil yapılan hastalar dahil edilmemiştir.

Bulgular: Temel hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Cy/TBI1200 grubundaki hastaların çoğunluğunun erkek olması dışında (%68'e karşı %31, p:0.253) hastalar genel olarak iyi eşleşmiştir (p>0.1). Nakil merkezimizde Cy/TBI rejiminin AML ve ALL hastalarında yıllardır kullanılıyor olması hazırlama rejimi seçiminde Cy/TBI grubunun daha fazla sayıda olmasına neden olmuştur (35/47: %74 vs 12/47 %26). Cy/TBI grubunda Trombosit ve Nötrofil engraftman süreleri Flu/Bu koluna göre ortalama olarak 2 gün daha kısa olmakla beraber istatistiksel bir fark bulunamamıştır. İlk 100 gün içerisinde gelişen CMV reaktivasyonu ve Akut GVHD oranları Cy/TBI grubunda Flu/Bu grubuna göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır (sırasıyla %19 vs. %8 p:0.45, %17 vs. %5 p:0.48). Cy/TBI1200 ve Flu/Bu merkezleri arasında genel sağkalım açısından fark yoktu (sırasıyla 56.9 ay vs. 56 ay p:0.77). Ayrıca Relapsız sağkalım oranları açısından da incelendiğinde her iki grup arasında fark yoktu (Cy/TBI1200:54.7 ay, Flu/Bu: 55.8 ay p:0.75) (Tablo-2). Her iki grupta da Venooklüzif Hastalık nedeni ile ölüm gerçekleşmedi.

Tartışma: Bazı çalışmalarda akut myeloid lösemili yetişkinler için sadece kemoterapi içeren kondisyonlama rejimlerinin üstünlüğünü ortaya koymuş olsa halen en uygun hazırlama rejimi konusunda bir fikir birliği yoktur (1, 2). Tarihsel olarak, Cy/TBI birçok nakil merkezinde standard rejim olmuştur; ancak, TBI ile ilişkili kısa ve uzun vadeli toksisite olasılığı göz önüne alındığında, radyasyonsuz hazırlama rejimleri arzu edilmektedir. Çalışmamızda OS, RFS açısından karşılaştırılabilir sonuçlar ortaya koyduk. Flu/Bu ile Cy/TBI1200 protokolünün birbirlerine benzer etkinlikleri olduğunu gösterdik. Hasta popülasyonları genel olarak benzerdi. TBI tabanlı (n:819) ve IV Busulfan tabanlı, sadece kemoterapi (n:299) myeloablatif hazırlama rejimlerinin 2016 CIBMTR analizi, hazırlama rejimleri arasında benzer OS ve RFS tespit etmiştir [3]. Sadece kemoterapi grubundaki hastalar, TBI grubuna kıyasla daha düşük NRM riskine (%19'a karşı %25, p:0.04) ancak daha yüksek nüks riskine (%37'ye karşı %28, p:0.007) sahipti. Çalışmamızın retrospektif olması da dahil olmak üzere bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Analizimizi sınırlandıran bazı başlangıç verileri tüm hastalar için mevcut değildi, tedaviyle ilişkili toksisitelere, özellikle de TBI ile ilişkili olabilecek toksisitelere ilişkin veriler nakil veri tabanlarımızda yer almamaktadır ve çalışmamızda akut ve kronik GVHD varlığının oranları tespit edilmiş olsa da sağ kalım üzerine etkisine yer vermedik çünkü Flu/Bu kolunda hasta sayısı daha azdı.

Sonuç: AML AKHN hazırlama rejimi olarak Flu/Bu protokolü benzer sağkalım oranları ve düşük GVHD oranları ile Cy/TBI1200'e geçerli bir alternatif olarak gözükmemektedir.

Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, allojenik kök hücre nakli, hazırlama rejimi.

Kaynaklar

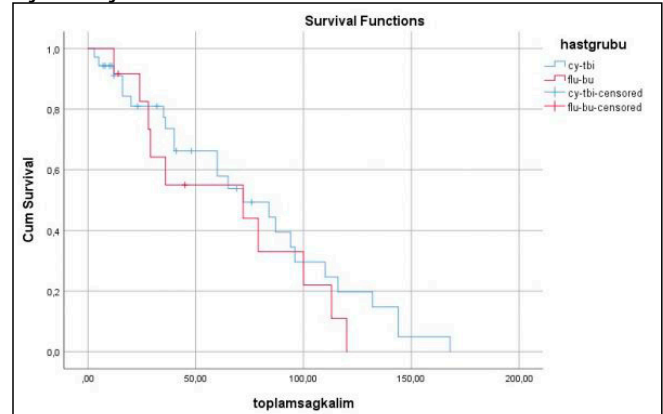
1. Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. Blood. 2013;122:3871-3878. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24081656>
2. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. Blood. 2013;122:3863. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24065243>
3. Kebriaei P, Anasetti C, Zhang M-J, et al. Comparison of total body irradiation-based with intravenous busulfan-based chemotherapy-only conditioning regimens for myeloablative hematopoietic cell transplantation (HCT) in adults with acute myeloblastic leukemia. Blood. [Internet]. 2016;128:679. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/>

Tablo 1. Hastaların allojenik kök hücre nakli hazırlama rejimine göre demografik veriler, laboratuvar ve nakil sonrası klinik verilerinin karşılaştırılması

Değişken	Allojenik kök hücre nakli hazırlama rejimi		p-değeri
	Cy-TBI (n=35)	Flu-Bu (n=12)	
Cinsiyet (%)			
Erkek	24 (68.6)	6 (50.0)	0.253 ¹
Bayan	11 (31.4)	6 (50.0)	
Yaş (Yıl) (SS)	39±13.47	46.75±12.02	0.586 ²
WBC (/mm ³) (SS)	34472.22±41832.76	25132.00±16418.20	0.356 ³
Hgb (gr/dL) (SS)	8.31±2.29	8.12±1.08	0.758 ³
Trombosit (/mm ³) (SS)	62962.96±76527.26	54400.00±25543.86	0.549 ¹
Nötrofil İyileşme Süresi (Gün) (SS)	18.71±4.10	20.33±6.55	0.279 ²
Trombosit İyileşme Süresi (Gün) (SS)	16.14±4.52	18.5±7.39	0.641 ²
CMV enfeksiyon +1, <->+100.gün	19 (%54.3)	8 (%66.7)	0.459 ¹
Akut GvHH	17 (%48.6)	5 (%41.7)	0.489 ¹

SD: Standart Deviasyon, SS: ¹Mann Whitney U Testi, ²Pearson Ki kare Testi.

Sağkalım Grafiği



Tablo 2. Hastaların **allojenik** kök hücre nakli hazırlık rejimine göre **sağkalım** verilerinin karşılaştırılması

Hazırlama Rejimi	Toplam Sağkalım (Ay) Ortalama±SS	p-değeri
Cy-TBI Flu-Bu	56.91±46.00 56.0±39.10	0.770 ¹
	Relapsız Sağkalım (Ay) Ortalama±SS	p-değeri
Cy-TBI Flu-Bu	54.77±46.34 55.08±39.73	0.750 ¹

SS: Standart Sapma, *Ki kare Testi

■ Hazırlık Rejimi

SS-12

Referans Numarası: 130

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ HAZIRLAMA REJİMLERİNDE KULLANILAN JENERİK MELFALANLARIN ETKİ VE YAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASIGülçin Miyase Sönmez¹, Tuğba Şen^{1,2}, Özlem Kılıç¹, Güldane Cengiz Seval¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Meltem Kurt Yüksel¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı²Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Fakültesi

Amaç: Ototolog kök hücre nakli yapılan hastalarda hazırlama rejimlerinde kullanılan jenerik melfalanların engraftman, sağkalım üzerine etkileri ile toksisite ve yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Ocak 2023 ile aralık 2024 tarihleri arasında kliniğimizde otolog kök hücre nakli yapılan toplam 69 hasta çalışmaya dahil edildi. Jenerik melfalan olarak 35 hastada Eriolan (Soho, Argentina), 27 hastada Alkeran (Aspen, Germany), 7 hastada Melp SPAL-P (Spal Private Limited, India) kullanıldı. Her üç grubun nakil sonuçları ile karşılaşılan toksisiteler ve yan etkiler geriye dönük olarak incelendi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 27 programı kullanılarak yapıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

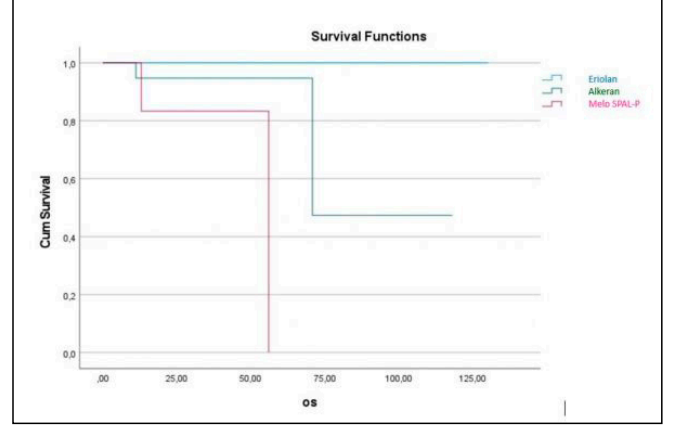
Bulgular: Medyan yaşı 61 yıl (28 -76yıl) olan toplam 69 hastanın 33'ü (%47.8) kadın; 36'sı (% 52.2) erkekti. Kullanılan jenerik melfalana göre oluşturulan üç grubun tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında cinsiyet (p:0.686), yaş (p:0.540), tanı (p:0.350), kullanılan hazırlama rejimleri (p:0.768) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sadece ECOG performans skoru (p:0.043) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Üç grubun nötrofil, trombosit engraftman süreleri tablo 2'de verilmiştir. Gruplar arasında hastanede yatış gün sayısı (p:0.364), ateşli geçirilen gün sayısı (p:0.492), nötropenik ateş (FEN) atak sayısı (p:0.327), kullanılan antibiyotik sayısı (p:0.524), kültürlerdeki üreme varlığı (p:0.958), cmv enfeksiyon varlığı (p:0.453), diare varlığı (0.875), diare evresi (p:0.895), diare gün sayısı (p:0.670), mukozit varlığı (p:0.271), mukozit evresi (p:0.447), mukozit gün sayısı (p:0.711), tiflitis varlığı (p:0.516), tpm kullanılan gün sayısı (p:0.115), nörolojik semptom varlığı (p:0.223), nötrofil engraftmanı (p:0.524), trombosit engraftmanı (p:0.621) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Hastanede yatış süresi Alkeran grubunda fazla olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmedi. İlaç gruplarına göre gözlenen toksisite ve yan etkiler Tablo 3'te gösterilmiştir. Gruplar arasında nüks açısından fark olmamasına rağmen (p:0.954) ölen hasta sayısı açısından gruplar arasında fark (p:0.02) izlendi. Genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) Eriolan grubunda daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (OS; p:0.201, PFS; p:0.212). Tüm hastaların ilaç gruplarına göre sağkalım eğrisi Şekil 1'de; multiple myelom tanılı hastaların ilaç gruplarına göre sağkalım eğrisi Şekil 2'de gösterilmiştir.

Sonuç: Yüksek doz melfalan otolog kök hücre transplantasyonu (OKHN) için hazırlama rejimlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Jenerik melfalanların etkinlik ve yan etkilerini karşılaştıran çalışmalar literatürde bulunmaktadır (1,2). Jenerik melfalanların OKHN hazırlama rejimlerinde benzer etkinliğe, toksisiteye sahip olduğu ve daha düşük maliyetleri olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (3). Bizim çalışmamızda da OKHN yapılan hastalarda kullandığımız jenerik melfalanlar arasında engraftman gün sayısı, toksisite, yan etki, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından istatistiksel bir fark izlenmedi.

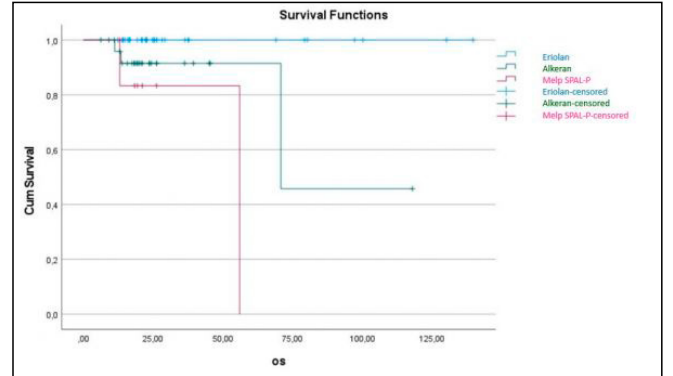
Anahtar kelimeler: Melfalan, biyobenzer, Ototolog Kök Hücre Nakli

Kaynaklar

- 1-Pai A.A. ve ark. Pharmacokinetics and Efficacy of Generic Melfalan Is Comparable to Innovator Formulation in Patients With Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 February 01; 20(2): 130–135.e1. doi:10.1016/j.clml.2019.08.013.
- 2-Lad D.P. ve ark. Long-term outcomes of innovator versus generic melfalan formulation in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma Hematol Oncol Stem Cell Ther 14(2021)114–118 https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2020.06.002
- 3-Topçuoğlu P. ve ark. Generic (Bioequivalent) Melfalan Has Similar Efficacy and Toxicity but Lower Cost in the Conditioning Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation 41st Annual Meeting of the European Society-for-Blood-and-Marrow-Transplantation, İstanbul, Türkiye, 22 - 25 Mart 2015, cilt.50



Şekil 2. Multiple myelom tanılı hastaların ilaç gruplarına göre sağkalım eğrisi



Şekil 1. Tüm hastaların ilaç gruplarına göre sağkalım eğrisi

Tablo 1. Grupların tanımlayıcı özellikleri

		Eriolan	Alkeran	Melp SPAL-P	p
Cinsiyet	Kadın (n,%)	15 (%42,9)	14 (%51,9)	4 (%57,9)	0,686
	Erkek (n,%)	20 (%57,1)	13 (%48,1)	3 (%42,9)	
Yaş	Medyan (min-maks)	62 (42-71)	61 (28-73)	64 (53-76)	0,540
Tanı	MM (n,%)	27 (%77,1)	20 (%74,1)	7 (%100)	0,350
	PHL (n,%)	0 (%0)	1 (%3,7)	0 (%0)	
	SSS Lenfoma (n,%)	0 (%0)	1 (%3,7)	0 (%0)	
	DBBHL (n,%)	2 (%5,7)	1 (%3,7)	0 (%0)	
	POEMS (n,%)	1 (%2,9)	1 (%3,7)	0 (%0)	
	THL (n,%)	1 (%2,9)	1 (%3,7)	0 (%0)	
	Amiloid (n,%)	0 (%0)	1 (%3,7)	0 (%0)	
	HL (n,%)	3 (%8,6)	1 (%3,7)	0 (%0)	
	MZL (n,%)	1 (%2,9)	0 (%0)	0 (%0)	
ECOG performans skoru	0 (n,%)	31 (%88,6)	27 (%100)	5 (%71,4)	0,043*
	1 (n,%)	4 (%11,4)	0 (%0)	2 (%28,6)	
Hazırlık Rejimi	MEL 200 (n,%)	22 (%62,9)	18 (%66,7)	3 (%42,9)	0,768
	MEL 140 (n,%)	6 (%17,6)	5 (%18,5)	4 (%57,1)	
	TEAM (n,%)	1 (%2,9)	1 (%3,7)	0 (%0)	
	BEAM (n,%)	5 (%14,3)	3 (%11)	0 (%0)	
	LEAM (n,%)	1 (%2,9)	0 (%0)	0 (%0)	

Tablo 2. İlaç gruplarına göre medyan nötrofil ve trombosit engraftman günleri

		<i>Eriolan</i>	<i>Alkeran</i>	<i>Melp SPAL-P</i>	<i>p</i>
Nötrofil Engraftmanı	Medyan (min-maks)	12 (10-15)	11 (9-19)	12 (11-17)	0,524
Trombosit Engraftmanı	Medyan (min-maks)	13 (19-22)	13 (9-26)	17 (10-26)	0,621

Tablo 3. İlaç gruplarına göre gözlenen toksisite ve yan etkiler

		<i>Eriolan</i>	<i>Alkeran</i>	<i>Melp SPAL-P</i>	<i>p</i>
Hastanede Yatış Süresi(gün)	Medyan (min-maks)	23(17-34)	26(17-43)	21(18-33)	0,364
Ateşli Gün Sayısı	Medyan (min-maks)	2(0-10)	3(0-9)	1(0-9)	0,492
FEN Atak Sayısı	0 (n,%)	7 (%20)	3 (%11)	3 (%42,9)	0,327
	1 (n,%)	23 (% 65,7)	17 (%63,1)	2 (%28,6)	
	2 (n,%)	5 (%14,3)	6 (%22,2)	2 (%28,6)	
	3 (n,%)	0 (%0)	1 (%3,7)	0 (%0)	
Diare	var (n,%)	34 (%97,1)	26 (%96,3)	7 (%100)	0,875
	yok (n,%)	1 (%2,9)	1 (%3,7)	0 (%0)	
Diare Evresi	0 (n,%)	1 (%2,9)	1 (%3,7)	0 (%0)	0,895
	1 (n,%)	9 (%25,7)	5 (%18,5)	1 (%14,2)	
	2 (n,%)	15 (%42,9)	16 (%59,3)	6 (%85,8)	
	3 (n,%)	10 (%28,5)	5 (%18,5)	0 (%0)	
Diare Gün Sayısı(gün)	Medyan (min-maks)	8 (0-19)	9 (0-21)	11 (5-12)	0,670
Mukozit	var (n,%)	21 (%60)	14 (%51,9)	6 (%85,8)	0,271
	yok (n,%)	14 (%40)	13 (%48,1)	1 (%14,2)	
Mukozit Evresi	0 (n,%)	14 (%40)	13 (%48,1)	1 (%14,2)	0,447
	1 (n,%)	16 (%45,7)	10 (%37)	5 (%71,6)	
	2 (n,%)	5 (%14,3)	4 (%14,2)	1 (%14,2)	
Mukozit Gün Sayısı(gün)	Medyan (min-maks)	3 (0-12)	2 (0-20)	3 (0-11)	0,711
Tiflitis	var (n,%)	4 (%11,42)	6 (%22,2)	1 (%14,2)	0,516
	yok (n,%)	31 (%97,58)	21 (77,8)	6 (%85,8)	
Nörolojik Semptom	var (n,%)	3 (%8,5)	0 (%0)	0 (%0)	0,223
	yok (n,%)	21 (%91,5)	27 (%100)	7 (%100)	
Özofajit	var (n,%)	1 (%2,9)	3 (%11)	1 (%14,2)	
	yok (n,%)	34 (%97,1)	24 (%89)	6 (%85,8)	
Disfaji	var (n,%)	1 (%2,9)	1 (%3,7)	0 (%0)	
	yok (n,%)	34 (%97,1)	26 (%96,3)	7 (%100)	
CMV varlığı	var (n,%)	1 (%2,9)	2 (%7,4)	1 (%14,2)	0,453
	yok (n,%)	34 (%97,1)	25 (%92,6)	6 (%85,8)	
OS	Medyan (min-maks)	22,7 (10,03-139,7)	19,9 (6,2-118)	19,3 (13-56)	0,201
PFS	Medyan (min-maks)	22,6 (10-139,7)	19,4 (7,8-118)	19,3 (8,9-53,3)	0,212
Nüks	var (n,%)	8 (%22,9)	6 (%22,2)	2 (%28,6)	0,954
	yok (n,%)	26 (%74,3)	20 (%24)	5 (%71,6)	
Yaşayan Hasta(n,%)	yaşayan (n,%)	34 (%97,1)	24 (%89)	5 (%71,6)	0,02*
	ölen (n,%)	0 (%0)	3 (%11)	2 (%28,6)	

■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-13

Referans Numarası: 125

ÇOCUKLUK ÇAĞI LÖSEMİSİNDE TCR Aß (+) DEPLESYONU VE TRANSPLANTASYON SONRASI SİKLOFOSFAMİD İLE NAKİL: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ

Merve Telliöğlu Sarıaslan, Ebru Yılmaz, Koray Dörterler, Leyla Ataseven, Deniz Koçak Göl, Alper Özcan, Veysel Gök, Musa Karakükcü

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanka Çocuk Hematoloji-onkoloji/kemik iliği Nakil Merkezi, Kayseri

Giriş ve Amaç: Akut lösemi olan çocukların tedavisinde birinci basamak kemoterapiyle elde edilen başarılarla rağmen, hastaların önemli bir kısmı hala hastalık eradikasyonu için allojenik hematopoietik kök hücre nakline ihtiyaç duymaktadır. İnsan lökosit antijeni uyumlu verici bulma sorunu gözönünde bulundurulduğunda günümüzde uygulanan greft manipülasyon teknikleri ve greft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisindeki ilerlemeler ile haploidentik nakil cazip olma durumunu korumaktadır (1). Graft versus host hastalığı (GVHH), allojenik hematopoietik kök hücre naklinin (HKHN) önemli bir komplikasyonudur. Transplantasyon sonrası siklofosfamid (post-cy) uygulaması, alloreaktif çoğalan T hücrelerini basıklayıp hem nakil reddinin hem de GVHH'nin önlenmesini sağlayan düşük maliyetli, kolay uygulanabilen ve etkili bir GVHH profilaksisi yöntemidir (2).

T hücre receptörü (TCR) aß(+) hücre depleasyonu ise immünomanyetik bir yöntem kullanılarak in vitro donör graft işlenmesi ile TCR aß(+) T hücreleri zayıflatılarak GVHH'den korunmayı sağlar (3). Çalışmamızda kliniğimizde lösemi tanısıyla TCR aß(+) depleasyonu ve post-cy ile yapılan haploidentik kemik iliği nakillerinin klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırması amaçlandı.

Hastalar ve Metod: Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi KANKA Pediatrik Kemik İliği Nakil Merkezi'nde TCR aß(+) depleasyonu/ transplantasyon sonrası siklofosfamid ile haploidentik kemik iliği yapılan 66 çocuk olgu dahil edildi. Hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 66 hastaya TCR aß (+) depleasyonu veya post-cy ile 75 nakil gerçekleştirildi. TCR aß(+) depleasyon nakil hasta grubuna 28 relaps/refrakter AML ve 27 relaps/refrakter ALL tanısı ile nakil yapılırken post-cy nakil grubuna 9 relaps/refrakter AML ve 11 relaps/refrakter ALL tanılarıyla nakil uygulandı. Her iki grup arasında tanı, yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Nakil sırasında TCR aß(+) depleasyon grubuna ortalama 16,9x10⁶/kg CD34(+) kök hücre ve post-cy grubuna 10,3x10⁶/kg CD34(+) kök hücre infüze edildi. Gruplar arasında myeloid ve trombosit engraftman süreleri post-cy grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Her iki grupta %60 oranında viral reaktivasyon gözlemlendi. Hemorajik sistit ve graft rejeksiyonu açısından gruplar arasında istatistiksel fark olmamakla hemorajik sistit post-cy grubunda, graft rejeksiyonu TCR aß(+) depleasyon grubunda daha fazla gözlemlendi. Post-cy nakilde ek olarak 3 hasta (%15) kötü graft fonksiyonu gösterdi. TCR aß(+) depleasyon nakil grubunda ortalama 10 ay (1-144) izlem süresince relaps oranı %47 iken post-cy grubunda ortalama 11,5 ay (1-91) izlem süresince relaps oranı %20 bulundu (p:0.03). TCRaß(+) depleasyonu ile nakil yapılan hastaların 9'unda (%20) grade1-2 akut GVHH, 4'ünde(%7.2) hafif kronik GVHH gözlemlendi. Post-cy nakil yapılan hastaların 4'ünde (%20) grade 1-2 akut GVHH, 2'sinde (%10) grade 3-4 GVHH, 3'ünde(%15) hafif kronik GVHH, 1'nde orta (5) kronik GVHH gelişti. TCRaß(+) depleasyonu olan nakil grubunda genel sağkalım %67,3 ve lösemisiz sağ kalım %52,7 tespit edilirken, post-cy nakil grubunda genel sağkalım %65 ve lösemisiz sağ kalım % 80 idi.

Tartışma ve Sonuç: Allojenik HKHN ihtiyacı olan ve HLA tam uyumlu donörü olmayan akut lösemili çocuklarda, haploidentik kök hücre nakli uygulanabilir. Bununla birlikte GVHH haploidentik nakil yapılan hastalarda nakil başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Haploidentik HKHN'de yeni GVHH profilaksisi rejimlerinden olan TCRaß(+) hücre depleasyonu ve post-cy düşük toksisite, GVHH'ye karşı korumada etkinlik, yüksek engraftman oranları ve lösemisiz sağkalımı sağlayabilmeleri sebebiyle nakil sırasında kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: TCR aß (+) depleasyonu, posttransplant siklofosfamid, çocuk, lösemi

Kaynaklar

1. Algeri M, Merli P, Locatelli F, Pagliara D. The Role of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Leukemia. J Clin Med. 2021 Aug 25;10(17):3790. doi: 10.3390/jcm10173790.
2. Immunol Res. 2010 Jul;47(1-3):65-77.High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantationLeo Luznik 1, Ephraim J Fuchs DOI: 10.1007/s12026-009-8139-0
3. Chaleff S, Otto M, Barfield RC, Leimig T, Iyengar R, Martin J, et al. A large-scale method for the selective depletion of alphabeta T lymphocytes from PBSC for allogeneic transplantation. Cytotherapy. 2007;9:746-54.

AMNİYON SIVISININ YÜKSEK GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR (G-CSF) İÇERİĞİ VE IN VİTRO/IN VİVO UYGULAMALARDA KULLANIMA YÖNELİK OPTİMİZASYONU

Mahsa Yousefzadeh^{1,2}, Hasan Yalın Akın³, Atike Ayşenur Memur^{1,2}, Mehmet Murat Seval⁴, Selami Koçak Toprak^{3,5}, Meral Beksac⁶, Pınar Ozkal Baydın²

¹Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

²Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kordon Kanı Bankası

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bd

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Hematoloji Bd

⁶İstinye Üniversitesi, Ankara Liv Hastanesi, Hematoloji Bd

Giriş: Kordon kanı (KK) transplantasyonu, optimal hematopoietik kök hücre (HKH) sayısına ulaşamaması sebebiyle geç engraftman ve mortaliteyi artıran riskleri beraberinde getirmektedir (Beksac M., 2016; Gencer, E.B. vd., 2024). Belirli sitokinlerin HKH proliferasyonu ve engraftman kapasitesini arttırabildiği bilinmektedir. Rekombinant sitokinlerin yüksek maliyetleri, alternatif doğal sitokin kaynaklarına yönelik arayışı beraberinde getirmiştir. Çalışmalarımızda, amniyon sıvısının (AS) yüksek granülosit-stimüle edici faktör (G-CSF) içerdiği, in vitro miyeloid/ertiroid koloni oluşumunu teşvik edebildiği saptanmış; ancak, kullanımında AS'nin yoğunlaştırılması gerektiği görülmüştür. Bu çalışmada, örnekler arası G-CSF düzeyleri analiz edilerek optimal AS yoğunlaştırma yöntemi belirlenmiş; yoğunlaştırılan AS'nin in vivo KK HKH nakil modellerinde etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

Materyal-Metot: Çalışmaya, elektif sezaryen doğum yapan 5 gönüllü başışçıdan toplanan AS'ler (AS1-5) dahil edilmiştir. Toplanan örnekler 30 dakika, +4°C'de 3000 g'de 20 dk santrifüj edilip, süpernatant filtre edilmiştir. Örnekler yöntem optimizasyonu için farklı hacimler (10, 16, 20, 30 ml), sıcaklıklar (+4°C, -20°C, -80°C) ve sürelerde (7 gün, 75 gün) saklamaya alınmıştır. İlave, iki başışçıya ait AS'ler, eşit hacimlerde birleştirilerek ELISA testinde kullanılmak üzere -80°C'de saklanmıştır. CHRIS/ BETA 2-8 LD PLUS cihazında liyofilize edilen örnekler, eşit hacimlerde PBS ile resüspande edilerek ELISA ile G-CSF tayini yapılmıştır. İstisnai olarak iki farklı başışçıya ait liyofilize edilen örnekler, resüspansiyon sonrası birleştirilmiş, liyofilize örnek havuzu tekrar -80°C'de dondurulduktan sonra ikinci kere liyofilize edilmiştir. Aynı örneğin liyofilize edilmemiş ve edilmiş G-CSF düzeyleri, G-CSF ELISA Kit (R&D Systems) ile belirlenmiştir.

Bulgular: Farklı sıcaklık ve sürelerde örnek saklama koşulları test edildiğinde, 7 gün +4°C'de ve -80°C'de saklanan örneklerin G-CSF içeriklerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. 75 gün +4°C ve -20°C'de saklanan örneklerin G-CSF içeriğinde -80°C'de saklanan örneğe kıyasla azalma saptanmıştır (Tablo 1). Hacim optimizasyonunda 20 ml ve 30 ml olan örneklerin G-CSF düzeylerinde kayıp saptanmıştır. En verimli G-CSF yoğunlaştırmasına 10 ml ve 16 ml başlangıç hacimleri ile ulaşılmıştır (Şekil 1). Liyofilize edilmiş ve edilmemiş örneklerin G-CSF düzeyleri karşılaştırıldığında, edilmemiş örneklerde en az sitokin düzeyi AS2'de (653 pg/ml), en yüksek düzey ise AS4'te (3.543 pg/ml) saptanmıştır. En yüksek yoğunlaştırma başarısı, iki farklı örneğin liyofilize edildikten sonra tekrar havuzlanarak ikinci kere liyofilize edilmesi ile elde edilmiş; ortalama 1.770 pg/ml G-CSF içeren iki örneğin işlem sonrası düzeyleri 28 katlık bir artış ile 49.190 pg/ml'ye çıkartılabilmektedir (Şekil 2).

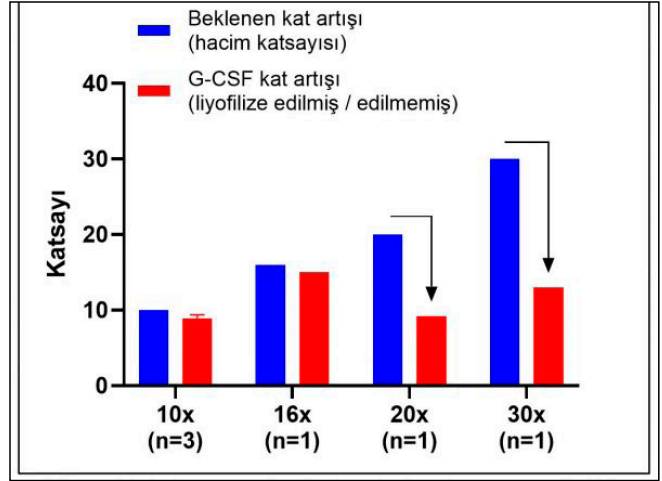
Sonuç: Yüksek G-CSF içeren AS, ucuz ve kolay saklama koşulları sebebiyle potansiyel bir hematopoietik sitokin kaynağıdır. Bu çalışmada, rekombinant ürünlerdeki yüksek sitokin düzeylerine ulaşabilmek amacıyla liyofilize ederek başarıyla yoğunlaştırabildiğimiz AS'nin, in vitro ve in vivo uygulamalarda kullanım yolunu açabilecek ön optimizasyon çalışmalarımız başarıyla tamamlanmıştır. Bu çalışmanın, doğal ve kolay ulaşılabilir biyolojik kaynakların değerlendirilebilmesi yönünde bir avantaj sağlayabileceği ve özellikle KK nakil başarısına katkı sunabileceği öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: G-CSF, Hematopoietik sitokinler, Liyofilize Amniyon Sıvısı

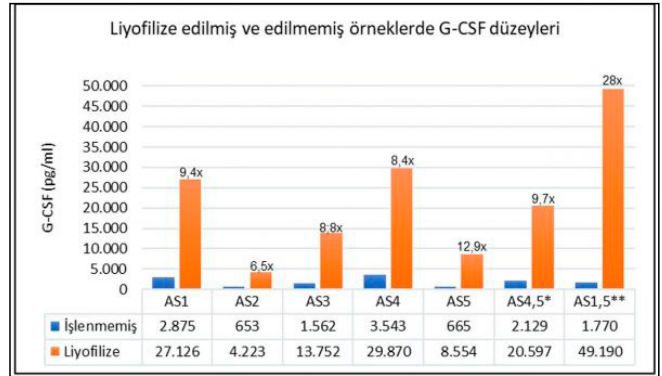
Kaynaklar

Beksac, M. (2016). Is There Any Reason to Prefer Cord Blood Instead of Adult Donors for Hematopoietic Stem Cell Transplants? *Frontiers in Medicine*, 2(JAN). <https://doi.org/10.3389/FMED.2015.00095>

Gencer, E. B., Akın, H. Y., Toprak, S. K., Turasan, E., Yousefzadeh, M., Yurdakul-Mesutoglu, P., Cagan, M., Seval, M. M., Katlan, D. C., Dalva, K., Beksac, M. S., & Beksac, M. (2024). In vivo and in vitro effects of cord blood hematopoietic stem and progenitor cell (HSPC) expansion using valproic acid and/or nicotinamide. *Current research in translational medicine*, 72(3), 103444. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2024.103444>



Şekil 1. Farklı başlangıç hacimlerinin liyofilizasyon etkinliğine ve yoğunlaştırma katsayısına etkisi



Şekil 2. Liyofilize edilmiş ve edilmemiş örneklerde G-CSF düzeyleri *AS4,5: iki farklı başışçıya ait AS'ler (AS4 ve AS5), eşit hacimlerde birleştirilerek örnek havuzu oluşturulmuştur. Grafikte, liyofilize edilmemiş örneklerin ortalama G-CSF değeri verilmiştir. **AS1,5: iki farklı başışçıya ait liyofilize edilen örnekler (AS1 ve AS5), resüspansiyon sonrası birleştirilmiş, liyofilize örnek havuzu tekrar -80°C'de dondurulduktan sonra ikinci kere liyofilizasyona tabi tutulmuştur. İşlenmemiş örneklerin G-CSF içeriği ortalama 1.770 pg/ml, ilk liyofilizasyon sonrası birleştirilen örnekler 6.001 pg/ml, ikinci liyofilizasyon sonrası son konsantrasyon ise 49.190 pg/ml saptanmıştır.

Tablo 1. Farklı sıcaklık ve sürelerde örnek saklama koşullarının optimizasyonu

Uzun Dönem Saklama Koşulları (75 gün)	G-CSF (pg/ml)		Kısa Dönem Saklama Koşulları (7 gün)	G-CSF (pg/ml)	
	AS4	AS5		AS2	AS3
+4°C	2.220	758	+4°C	632	1.931
-20°C	2.996	783	-20°C	653	1.562
-80°C	3.543	665			

■ Gen Tedavisi

TÜRKİYE'DE BİR İLK: RAG 1 EKSİKLİĞİNDE EX VİVO GEN NAKLİ

Merve Tellioglu Sarıaslan¹, Deniz Koçak Göl¹, Ebru Yılmaz², Veysel Gök¹, Alper Özcan¹, Burak Acar², Ekrem Ünal³, Muzaffer Keklik², Yusuf Özkul⁴, Servet Özcan², Ahmet Eken⁵, Ömer Aydın⁶, Çiğdem Karakükçü⁶, Frank J T Staal¹⁰, Arjan C Lankester¹⁰, Musa Karakükçü¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi, Genom Ve Kök Hücre Araştırma Merkezi, Kayseri

³Erciyes Üniversitesi, Terapötik Aferez Merkezi, Kayseri

⁴Erciyes Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri

⁵Erciyes Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

⁶Erciyes Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri

⁷Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

⁸Medical Point Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji, Gaziantep

⁹Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kayseri

¹⁰Leiden Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik İmmünoloji Bilim Dalı, Hollanda

Giriş ve Amaç: RAG1 mutasyonu T-B-,NK+ ağır kombine immün yetmezlik grubunun hastalığı olup tek küratif tedavisi hematopoietik kök hücre (HKHN) naklidir. Allojenik HKHN'de en iyi sonuç tam uyumlu kardeşten yapıldığında alınmakta, tam uyumlu kardeş verici olmadığında diğer nakillerin morbidite ve mortalitesi daha yüksek olmaktadır. Artık kalıtsal

hastalıkların tedavisi amacıyla dünyada hücrelere eksik olan genetik materyalin aktarımı için gen tedavisi çalışmaları yapılmaktadır. Gen tedavi yöntemleri, genetik hatayı düzeltmeyi veya tedavi edici etkisi olan gen ürünlerinin uygun hastalara verilmesini sağlar. Ex vivo gen naklinde hastadan alınan hücrelerin genetik bilgisi, canlı dışında, in vitro koşullarda, doğru gen ile modifiye edilir ve bu hücreler yeniden hastaya verilir. Çalışmanın amacı dünyada beşinci ve Türkiye'de ilk olan RAG1 eksikliğinde ex vivo gen nakli deneyimini paylaşmaktır.

Yöntem: Çalışmamızda Avrupa Birliği'nin Horizon 2020 projesi kapsamında Leiden Üniversitesi ve Erciyes Üniversitesi KANKA Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi işbirliği ile RAG1 mutasyonuna bağlı immun yetmezliği olan hastanın tanı ve tedavi sonrası klinik, laboratuvar verileri ile ex vivo gen nakli yolculuğu retrospektif olarak paylaşıldı.

Bulgular: İki aylık kız hasta ağız içinde yaygın ve sık tekrarlayan pamukçuk şikayeti ile diş merkezde değerlendirildi. Tam kan sayımında mutlak lenfosit sayısı: 500/mm³, CD3: %0.1, CD4: %0, CD8: %0, CD19: %0, CD16+56: %91, kantitatif IgG: 1213, IgA, M ve E:<0.2 tespit edildi. Pediatri İmmunoloji tarafından değerlendirilen hastanın genetik sonucunda RAG1 geninde c.1767C>G p.(Tyr589Ter) varyasyonu homozigot olarak saptandı. Antifungal, antiviral ve P. Jiroveci profilaksisi ile intravenöz immunoglobulin destek programına alınan hasta tarafımıza sevk edildi. İnsan lökosit antijeni (HLA) tam uyumlu akraba ve akraba dışı vericisi olmayan hastaya Leiden Üniversitesi ile görüşülerek ex vivo gen nakli yapılması planlandı. Nakil hazırlıklarının tamamlanmasını takiben GCSF ve plerixafor uygulanarak 60x10⁶/kg CD34(+) olog kök hücre toplandı. Leiden Üniversitesi'nde uygun koşullarda nakli gerçekleştirilen ürün ex vivo gen transferinin gerçekleştirilmesini takiben dondurulmuş olarak tarafımıza teslim edildi. Busulfan ve fludarabinden oluşan hazırlama rejiminin ardından gen transferi yapılmış 20x10⁶/kg CD34(+) kök hücre hastaya infüze edildi. Hastada transfüzyon ilişkili reaksiyon görülmedi. Naklin +20. gününde myeloid engraftmanı gerçekleşti. Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi nedeni ile trombosit engraftmanı değerlendirilemedi. Nakil sonrası komplikasyon gelişmeyen hasta naklinin 31.gününde taburcu edildi. Klinik ve poliklinik takiplerinde viral reaktivasyon gözlenmedi. Nakil sonrası 90. Günde olan hastanın tam kan sayımında mutlak (m) lenfosit sayısı: 500/mm³, CD3: %0.6, CD4: %0.5, CD8: %0, CD19: %14, CD16+56: %75, kantitatif IgG: 655, IgA: 1.2, IgM: 4 ve IgE:<0.2 idi. Hastanın poliklinik takiplerine devam edilmektedir.

Sonuç: Benign ve malign hastalıkların küratif tedavisinde bir seçenek olarak kullanılan allojenik HKHN'de hazırlama rejimi toksisitesi ve immunsupresif tedavinin getireceği komplikasyonlar bu tedavi modalitesindeki önemli çekinceleri oluşturmaktadır. Özellikle nakil öncesi enfeksiyon kliniği ile başvuran immun yetmezlik hastalarında naklin komplikasyonları mortalite ve morbiditenin artmasına neden olacaktır. Gen tedavisinin olog kök hücre ile yapılması, teorik olarak bütün hastalara uygulanabilmesini sağlamaktadır ve allojenik transplantasyon ile ilişkili risklerin daha az olması beklentisini oluşturmaktadır. Gen tedavisi ülkemizde geliştirilecek yeni teknolojiler ve klinik denemeler ile gelişim sürecini tamamlayarak gün geçtikçe birçok hastalığın tedavisinde daha aktif bir rol oynayacaktır.

Anahtar kelimeler: Anahtar kelimeler: RAG1, Ağır Kombine İmmun Yetmezlik, Ex vivo gen nakli

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-16

Referans Numarası: 133

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI GELİŞEN ÇOCUK HASTALARDA PLAZMA RUKSOLİTİNİB DÜZEYLERİ VE FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Ebru Yılmaz¹, Shirin Kurbanova², Merve Tellioglu Sarıaslan¹, Deniz Koçak Göl¹, Veysel Gök¹, Hatice Saraçoğlu², Alper Özcan¹, Musa Karakükcü¹, Didem Atay³, Gülyüz Öztürk³, Mehmet Akif Yeşilpek⁴, Gülsün Tezcan Karasu⁴, Murat Elli⁵, Yöntem Yaman⁵, Işık Odaman Al⁵, Ali Bülent Antmen⁶, Utku Aygüneş⁶, Namık Yaşar Özbek⁷, İkbāl Ok Bozkaya⁷, Serap Aksoylar⁸, Gülcihan Özek⁸, Funda Tayfun Küpesiz², Alphan Küpesiz², Çiğdem Karakükcü²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanka Çocuk Hematoloji-onkoloji/kemik iliği Nakil Merkezi

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

³Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Merkezi, İstanbul

⁴Medical Park Antalya/İstanbul, Pediatrik Kemik İliği Nakil Merkezi

⁵Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Merkezi

⁶Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Peditari Kemik İliği Nakil Merkezi, Adana

⁷Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Merkezi

⁸Ege Üniversitesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Merkezi

⁹Akdeniz Üniversitesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Merkezi

Giriş: Ruxolitinib (Rx), JAK aracılı STAT fosforilasyonunu inhibe ederek etki gösteren immünosupresif bir ilaçtır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından steroid dirençli akut ve kronik graft-versus-host hastalığı (GVHH) tedavisi için onaylanmıştır. Rx'in kan düzeyinin izlenmesi, özellikle onkoloji hastalarında, çoklu ilaç kullanımına bağlı ilaç etkileşimleri veya ilaca bağlı organ fonksiyon değişiklikleri nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Bu değişiklikler, ilacın emilimini veya klirensini etkileyebilir (1,2). Literatürde, pediatrik hastalarda plazma Rx düzeylerini ölçmeye yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada GVHH tanısı alan çocuk hastalarda plazma Rx düzeyi ve Rx farmakokinetiklerinin klinik verilerle korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya akut GVHH tanısı bulunan ve Rx tedavisi alan on hasta dahil edildi. Kan Rx konsantrasyonları kararlı duruma ulaştıktan sonra, kan örnekleri -tepe ve çukur düzeylerinde her bir hasta için toplamda 8 kez olmak üzere 4 hafta boyunca haftada iki kez alındı. Ayrıca, tüm klinik ve laboratuvar verileri, sistematik bir şekilde 'Hasta Takip Formu'na kaydedildi. Bu örneklerle süreci dört hafta boyunca aynı protokol çerçevesinde sürdürüldü.

Bulgular: Hastalar, klinik durumları ve vücut ağırlıkları doğrultusunda günde iki kez 2, 3, 5 veya 10 mg dozlarında Rx kullanmakta idi. Hastaların Tablo 1'de demografik özellikleri ve ilaç kullanım dozları gösterilmiştir. Toplanan örneklerde medyan Rx çukur seviyesi 39,15 ng/mL (IQR: 29,90–191,57) olarak belirlenirken, tepe seviyesi 163,47 ng/mL (IQR: 99,93–266,03) olarak tespit edildi. Alınan Rx dozu ile çukur düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (p = 0.037, rho = 0.427). Ancak bu ilişki tepe düzeyi ile doz arasında bulunamadı (p = 0.848, rho = 0.04). Ayrıca plazma Rx konsantrasyonu ile monosit, albümin ve total bilirubin düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki mevcuttu (sırasıyla, p = 0.041, rho = 0.389; p = 0.006, rho = 0.504; p = 0.007, rho = 0.501). Diğer karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile monosit dışı tam kan sayımı sonuçları ile çukur ve tepe düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tartışma: Bu çalışma, akut GVHH'li pediatrik hastalarda Rx farmakokinetiklerini değerlendirmek amacıyla yapılan ikinci çalışmadır, erişkin hastalarda ise literatür taramamıza göre sadece bir çalışma mevcuttur (3). Bulgularımıza göre, plazma Rx konsantrasyonları hastalar arasında belirgin bireysel farklılık göstermektedir. Rx konsantrasyonu ile bazı hematolojik ve biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı. Özellikle albümin ve total bilirubin düzeyleri ile çukur seviyeleri arasındaki korelasyon, ilacın hepatik metabolizmasının önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, bazı hastalarda gözlenen beklenmedik dalgalanmaların nedeni, ilaç etkileşimleri, emilim farklılıkları, GVHH organ tutulum bölgesi veya bireysel metabolik değişiklikler olabilir. Yapılan pediatrik GVHH çalışmasında özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda ilacın daha hızlı atıldığı ve daha düşük ilaç dozu maruziyeti sağladığı gösterilmiştir (4). Sonuç olarak, pediatrik GVHH hastalarında Rx'in farmakokinetik özellikleri değişiklik gösterebilir ve bireyselleştirilmiş doz ayarlamalarına ihtiyaç duyulabilir. Bu nedenle, terapötik ilaç düzeyi ve klinik parametrelerin dikkatle izlenmesi, tedavi başarısı ve yan etki profilinin değerlendirilmesinde önemli bir rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler: Ruxolitinib, Graft-Versus-Host Hastalığı, Çocuk, Farmakokinetik

Kaynaklar

- Cheng CY, Lu MY, Chang HH, Yang YL, Wu CH, Lin DT, Lin KH, Chou SW, Jou ST. Ruxolitinib for pediatric acute and chronic graft-versus-host disease: a single-center retrospective study of efficacy and safety. *Ann Hematol.* 2025 Jan;104(1):753-760. doi: 10.1007/s00277-025-06225-0. Epub 2025 Feb 4. PMID: 39903278.
- Li, Zhuo, Sun, Ning, Zhang, Qing, Ma, Hong-hao, Wang. Development and application of an LC-MS/MS method for pharmacokinetic study of ruxolitinib in children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. 2022. doi link: <https://doi.org/10.1039/D2AY00533F>
- Redondo S, Costa M, Moreno-Martinez ME, Arguello-Tomas M, Riba M, Aso O, Iranzo E, Esquirol A, Sierra J, Briones J, Martino R, Zapico E, García-Cadenas I. Development and Clinical Validation of Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry for Measuring Ruxolitinib in Steroid-Refractory Graft-Versus-Host Disease: A First Step Towards Optimized Treatment. *Eur J Haematol.* 2025 Mar;114(3):436-442. doi: 10.1111/ejh.14349.
- Cook E, Dong M, Chiang SCC, Luedeker D, Lake KE, Hoerth C, Deavy M, Setchell KDR, Zhao J, Punt N, Galletta T, Teusink-Cross A, Davies SM, Marsh RA, Mehta P, Khandelwal P. Ruxolitinib Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Children with Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther.* 2024 May;30(5):528.e1-528.e12. doi: 10.1016/j.jct.2024.02.018. Epub 2024 Feb 22. PMID: 38401793.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Boy (cm)	Vücut Ağırlığı (kg)	Primer Hastalık	Akut GVHH Organ tutulumu	Akut GVHH Evre	Ruxolitinib Dozu (mg, b.i.d)	Diğer İlaçlar
1	8	Kız	123	25	Talasemi majör	Karaciğer	I	5	Siklosporin
2	6	Erkek	118	16.6	Talasemi majör	Gastrointestinal	IV	3	Proton pompa inhibitörü, vorikonazol, siklosporin
3	12	Erkek	142	47.6	ALL	Karaciğer, gastrointestinal	I, IV	5	Proton pompa inhibitörü
4	7	Erkek	140	23	ALL	Cilt, Gastrointestinal	II-III, III-IV	3	Bilinmiyor
5	1.8	Erkek	73.5	9.6	ALL	Cilt, Gastrointestinal	II, I	2	Proton pompa inhibitörü, vorikonazol, siklosporin, teikoplanin
6	4	Kız	98	15	HLH	Bilinmiyor	Bilinmiyor	2.5	Proton pompa inhibitörü, teikoplanin
7	9	Erkek	130	27	AML	Cilt	I	5	Bilinmiyor
8	1.5	Erkek	84	11.2	AML	Cilt, Karaciğer, Gastrointestinal	II, III, IV	5	Proton pompa inhibitörü, teikoplanin, siklosporin, asiklovir
9	9	Kız	133	23	ALL	Cilt, Karaciğer	III, II	5	Proton pompa inhibitörü, prednizolon, asiklovir
10	6	Erkek	104	14.7	Fankoni Anemisi	Cilt	II	2.5	Asiklovir, flukonazol

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-17

Referans Numarası: 111

SİSTEMİK SKLEROZİS TANILI DOKUZ HASTADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKİL DENEYİMİ

Tuba Özkan Tekin¹, Esra Fırat Şentürk¹, Melis Dila Özer Çerme¹, Eda Nuhoğlu Kantarcı², Tuğrul Elverdi¹, Yeşim Özgüler², Sinem Nihal Esatoğlu¹, Serdal Uğurlu², Gülen Hatemi², Melike Melikoğlu², Muhlis Cem Ar¹

¹İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-hematoloji Bilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları-romatoloji Bilim Dalı

Amaç: Sistemik skleroz (SSc), baskın T hücre aktivasyonu, otoantikor üretimi ve sitokin salınımı ile karakterize heterojen bir otoimmün hastalıktır. İmmün sistem self-tolerans mekanizmasının bozulması mikrovasküler hasar, fibroblast aktivasyonu ve artmış kolajen üretimine katkıda bulunarak cilt ve iç organlarda yaygın sklerozu yol açar. Erken kardiyak, pulmoner ve renal tutulumlar ile birlikte olduğunda, SSc hızlı son dönem organ yetmezliği ile yaşam süresinin belirgin şekilde azalmasından sorumludur (1). Literatürde kök hücre nakli ile hedeflenen immün modülasyonun hastalık seyrine dair olumlu katkılar sağladığı bildirilmiştir (2,3). Ototolog kök hücre nakli yapılmış farklı organ tutulumlu sistemik sklerozis olgularının

verilerinin gözden geçirildiği bu analizde tedavinin zamanlaması, etkinliği ve mortaliteye olan etkisinin tartışılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem : Eylül 2020 ve Şubat 2025 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalı-Hematoloji Bilim dalı kök hücre nakil ünitesinde otolog kök hücre nakli olan sistemik sklerozis tanılı 9 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Nakil öncesi her hastanın organ tutulumuna yönelik standart objektif değerlendirmeleri yapılmıştır. Nakilden hemen önce ve naklin 18. ayında rodan-cilt skoru dökümanite edilmiştir. Nakil sonrası ilk 3 ay birimimizde izlenmiş olan olgular sonrasında romatoloji tarafından takip/tedaviye devam etmiştir. Nakil öncesi romatoloji tarafından yapılan takip süreci bilgileri, nakil ve sonrasında tüm veriler hasta dosyalarından ve elektronik hastane arşiv sisteminden elde edilmiştir.

Bulgular: Hastaların demografik verileri, nakil verileri tablo-1,2'de ve toplam hastalık süreci grafik-1'de sunuldu. Tüm hastalar siklofosamid 2gr/m² +deksametazon 40mg (d1-4) + G-CSF kullanılarak mobilize edildi. Yalnız yedinci hastaya yetersiz yanıt nedeniyle pleriksaför d1-d2 uygulandı ve yan etki gözlenmedi. Mobilizasyon sırasında bir hastada G-CSF ilişkili kısa süreli nefes darlığı gözlemlendi. Nakil sonrası 1 hastada kültürü üremesi olan febril nötropeni gelişti. Ortalama platelet ve nötrofil engraftmanı 9- 10 gün'dü. Yatış sırasında yoğun bakım gerektiren komplikasyon görüldü. Hastaların nakil sürecinde ortalama yatış süresi ise 26 gün'dü. Otoantikor pozitifliği olan vakaların nakil sonrasında da otoantikor pozitifliğini koruduğu görüldü. Siklofosamid tedavinin nakil hazırlık rejimine bırakıldığı 3 hastanın cilt skorunda belirgin gerileme izlendi. 1.hasta cilt skoru yanında kardiyak rezervde de iyileşme görüldü. 4. Hastanın cilt skoru stabil olmakla birlikte gis-reflü kliniği belirgin geriledi. Vaka derlememizde 8. Hasta naklin 2. ayında gelişen ileus tablosu ile yanıtı olarak değerlendirildi. 6.hasta ise naklin 28. Ayında cilt bulguları ile progrese oldu.

Tartışma-Sonuç: Organ tutulumu ile bağımsız erken dönemde OKİT uygulanan hastalarda cilt skorunda belirgin gerileme görüldü ve hastaların reyno/dijital ülser tedavisine yönelik medikal tedavi (sildenafil/endotel reseptör bloker/iliprost) ihtiyacı azaldı. Organ tutulumuna yönelik nakil sonrası yapılan objektif tetkiklerde regresyon görülmese de hastaneye yatış sayısında azalma izlenmiştir. Yine daha ileri yaşta ve/veya çok seri immunsupresif tedavi almış olgularda da cilt skorunda belirgin gerileme görülmekle birlikte progresyon da görülmemiştir. Bu veriler ışığında erken dönemde yapılan otolog kök hücre nakli ile hastalık ilişkili olaysız sağkalım ve genel sağ kalım üzerinde olumlu etkiler endindik. Skleroderma için gerekli medikal tedavi ilişkili toksisite/mortalitenin de nakil tedavisi ile azalabileceğini gördük. Malign hastalıklar içerisinde olmayan bu grupta nakil ilişkili mortalitede artış gözlenmedi. Ülkemizde OKİT'in skleroderma tedavisindeki sırasının daha da netleşmesi açısından 5 yıllık klinik deneyimimizin daha fazla erken dönem hasta sayısı, standart hasta takip parametreleri ve uzun dönem takipleri ile devam etmesi hedeflenmiştir.

Anahtar kelimeler: skleroderma, kemik iliği transplantasyonu, cilt skoru

Kaynaklar

- Zare Moghaddam M, Mousavi MJ, Ghotloo S. Stem cell-based therapy for systemic sclerosis. *Rheumatol Adv Pract.* 2023 Nov 20;7(3):rkad101. doi: 10.1093/rap/rkad101. PMID: 38075180; PMCID: PMC10701795.
- Henes J and et al.; Autologous stem cell transplantation for progressive systemic sclerosis: a prospective non-interventional study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party. *Haematologica.* 2021 Feb 1;106(2):375-383. doi: 10.3324/haematol.2019.230128. PMID: 31949011; PMCID: PMC7849556.
- Sullivan KM, and et al.; SCOT Study Investigators. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med.* 2018 Jan 4;378(1):35-47. doi: 10.1056/nejmoa1703327. PMID: 29298160; PMCID: PMC5846574.

Tablo 1: Demografik veriler

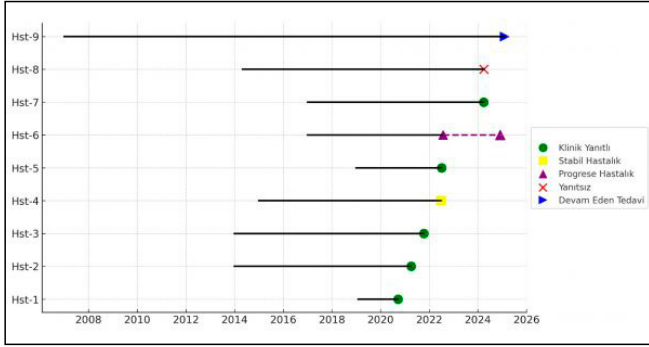
Hastalar	Nakil Yaşı	Cinsiyet	Takip Süresi (ay)	Dijital Ülser	Rodan Skoru NO	Organ tutulumu	Ototokor	İmmünesesif Tedavi
Hst-1	19	K	60	-	17	Cilt, Kalp, Akciğer	ANA	MMF, Mtx, Rtx
Hst-2	33	E	86	-	16	Cilt, Özofagus, Akciğer	ANA, Scl-70	MMF, Mtx, Rtx
Hst-3	27	K	89	-	11	---	ANA, Scl-70	MMF, Mtx, Rtx, Cy
Hst-4	44	E	91	-	31	Cilt, Özofagus, Kalp, Akciğer, Eklem	ANA, Scl-70	MMF, Mtx, Rtx, Cy, Azs
Hst-5	50	K	42	-	-	Cilt, Özofagus, Akciğer	ANA, Scl-70	MMF, Mtx, Rtx, Cy
Hst-6	26	K	66	-	>30	Cilt, Özofagus, Akciğer, Barsak	ANA, Scl-70	MMF, Mtx, Rtx, Cy, Azs, Tocil
Hst-7	28	K	86	-	35	Cilt, Kalp	ANA, Scl-70	MMF, Mtx
Hst-8	39	E	119	-	>30	Cilt, Özofagus, Akciğer, Barsak	-	MMF, Rtx, Cy
Hst-9	58	E	217	-	>20	Cilt, Özofagus, Akciğer	ANA	MMF, Rtx, Cy, Azs, Tocil

Hst: hasta, NO: nakil öncesi, NS: nakil sonrası, Akciğer: ANA: Anti-nükleer antikor, Scl-70: Topoizomeraaz antikor, MMF: Mikofenolat mofetil, Mtx: Metoteksat, Rtx: Ritiksimab, Cy: Siklofosfamid, Azs: Azatioprin, Tocil: Tocilizumab

Tablo-2: Mobilizasyon ve Nakil verileri

Hastalar	Nakil Yaşı	Soror Kanadığı	Mob. alınış gün sayısı	Ünle Völüm-cc	TCH*10 ⁶	CD34 %	Mob. Nakil enu süresi-gün	Hazırlık rejimi	Pl Engraftman	NS Engraftman	Yatış sırasında FEN	Yatış Sırasında Sepsis	Hemolizasyon süresi-gün	Rodan Score NS	NS Klinik Prognozu	NS İlahe İmmünoresif Tedavi
Hst-1	19	7/90	1	144	6.11	1.70	28	Or-AtoG	d7	d10	+	-	58	0	-	MMF
Hst-2	33	2/100	1	141	11.20	1.04	72	Or-AtoG	d11	d11	+	-	17	9	-	MMF
Hst-3	27	5/90	1	141	25.10	4.70	21	Or-AtoG	d10	d10	+	-	20	0	-	-
Hst-4	44	8/40	1	138	3.34	0.70	38	Flu-CosAtoG-Rtx	d9	d13	+	-	25	31	stabil	Rtx
Hst-5	50	8/50	2	278	2.91	0.72	46	Or-AtoG	d10	d13	+	-	21	-	-	Dc+Flu
Hst-6	26	6/80	1	141	12.40	1.91	41	Or-AtoG	d11	d12	+	-	18	8	+, 28.ay	Dc+Flu
Hst-7	23	2/90	2	204	4.66	0.56	65	Flu-CosAtoG-Rtx	d7	d9	+	-	27	-	-	MMF
Hst-8	39	6/80	1	112	4.51	0.83	62	Flu-CosAtoG-Rtx	d4	d10	+	-	34	30	yumurt	MMF
Hst-9	53	5/80	2	168	2.26	0.55	40	Flu-CosAtoG-Rtx	d12	d9	+	-	23	-	-	MMF

Mob: Mobilizasyon, TCH: Total çekirdeği hücre, Cq: Silyüflüfünid, AtoG: tam yam kaynaklı anti-tümör globulin, Flu:Fludarabine, Rtx: Riksimab, Flt: Flutiset, NS: Nörofil, FEN: Enfeksiyon, NS: nakil sonrası



Garfik 1.

■ İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Makrofaj

SS-18

Referans Numarası: 89

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA PRİMER İMMÜN YETMEZLİK TANILI HASTALARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Suar Çakı Kılıç¹, Hayrunnisa Bekis Bozkurt², Begüm Şirin Koç¹, Gizem Zengin Ersoy¹, Funda Tekkeşin¹

¹Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kıt Ünitesi

²Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Allerji İmmunoloji

Giriş: Primer immün yetmezlikler (PIY) fırsatçı enfeksiyonlar, malignite ve otoimmüniteye eğilim yaratan genetik geçişli hastalıklardır. Bu hastalıkların çoğu otozomal resesif geçişlidir. Çoğu immün yetmezliklere sürecin başlangıcından itibaren dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile tanı konulabilir. PIY hastalarında ciddi enfeksiyonlar ortaya çıkmadan önce tanı konulması, prognoz ve ailele zamanında genetik danışma verilebilmesi için önemlidir. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) PIY hastalarında önemli bir tedavi şeklidir. Erken nakil yapılan vakalarda prognoz daha iyi olduğu bilinmektedir.

Amaç: PIY tanısı konulan ve kök hücre nakli yapılan çocuk hastaların klinik durumlarını, graft reddi ile ilişkili faktörleri ve prognozlarını değerlendirecek literatüre katkı sağlanması amaçlandı

Materyal metod: Çalışmaya Şubat 2019-Ağustos 2024 tarihleri arasında hastanemiz çocuk kemik iliği transplantasyon merkezinde primer immün yetmezlik tanısı ile nakil yapılmış hastalar dahil edildi. Hastaların dosyalarından veriler retrospektif olarak tarandı.

Sonuçlar: PIY tanısı konulan toplam 36 hastaya (25 erkek, 11 kız) 40 nakil yapılmıştır. 4 hastaya 2. nakil yapılmıştır. Hastaların yaşları 2 ay-192 ay (median:12 ay) dır. Hastaların tanıları;

- 16 hasta (%44) kombine immün yetmezlik (SCID (n:15), DOCK8 (n:1))
- 11 hasta (%30) immüdisregülasyon sendromu (primer HLH (n:9), IL-10R eksikliği (n:1), RASGP1 (n:1))
- 7 hasta (%19) fagositer sistem defekti (konjenital nötrofopeni (n:3), LAD (n:2), kronik granulomatoz hastalık (n:2))
- 2 (%5) hasta sendromik kemik iliği yetmezliği (Wiskoth Aldrich sendromu (n:1) cartilage hair hipoplazi (n:1) tanılıdır

Donör tiplerine bakıldığında MSD: 21 nakil, MRD: 8 nakil, MUD (TÜRKKÖK: 7 nakil), haploidentik 4 nakil yapılmıştır.

Hücrel ürün kaynağı değerlendirildiğinde hastaların çoğunda kemik iliği (n:30) kalan hastalarda PKH (n:8), KI+PKH (n:2) olarak elde edilmiştir.

Hücre sayıları;

CD34: min-max: 3x10⁶/kg- 25x10⁶/kg

TNC: min-max: 1,4 - 12.9x 10⁷/kg

MNC: min-max: 2.2-12.1 x10⁷/kg olarak infuze edildi.

Hazırlık rejimi seçimi EBMT 2021 rehberine göre yapılmıştır. Genel durumu nakil öncesinde kötü olan 9 hastaya hazırlık rejimi verilmemiş, 31 hastaya myeloablatif rejim kullanılmıştır. Myeloablatif rejim verilen hastaların 22 sine (%61) treosulfan, 9' una (%39) busulfan, verilmiştir. Busulfan verilen hastalarda mikst kimerizm ve kimerizm kaybı daha az görülmüştür. Kimerizm değeri <%10 bulunan 4 hastanın birinde hiç engraftman olmamış, üç hastada ise semptomlar başladığında 2. Nakil yapılmıştır.

Kimerizm sonuçları incelendiğinde engraftmanda 14 hasta tam kimerik olarak bulunmuş, 6.ayda 9 hasta tam kimerik devam etmiştir. Birinci yılına ulaşan hastaların 4 ü tam kimerik olarak devam etmiştir. GVHD 9 hastada görülmüş olup evre IV GVHD hiçbir hastada gelişmemiştir.

Nakil yapıldıktan geçen sürenin kısa olması, hastanın geçirdiği enfeksiyon sayısının azlığı da nakil başarısını arttıran önemli bir faktör olarak görülmüştür.

Sonuç: Çocukluk çağında immün yetmezlik hastalıkları sıkırtı Özellikle nakil endikasyonu konulan hastalarda erken HKHN yapılması çok önemlidir. Hastanın nakil sırasındaki yaşı, enfeksiyonları, CMV durumu

Anahtar kelimeler: immün yetmezlik, kök hücre nakli

Kaynaklar

Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Höning M, Morris EC, Moshous D, Neven B, Schulz A, Slatter M, Veys P; Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immune Deficiencies, and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency Autoinflammatory Autoimmune diseases (RITA). EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021 Sep;56(9):2052-2062.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-19

Referans Numarası: 154

2004-2024 YILLARI ARASINDA KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU UYGULANAN ERİŞKİN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Esra Hanedari¹, Aslı Çiftçi², Güldane Cengiz Seval¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Muhi Özcan¹, Taner Demirel¹, Günhan Gürman¹, Osman İlhan¹, Meral Bektaş¹, Selami Koçak Toprak¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Giriş: Enfeksiyonlar hematopoetik kök hücre nakli sonrası mortalitedeki en sık 3 nedenden biridir. Kemik iliği yetmezliği ya da nötrofil disfonksiyonu olan hastalarda gelişen hayatı tehdit edici enfeksiyonlarda destek tedavisi olarak granülosit transfüzyonları kullanılmaktadır. Kök hücre nakilleri ile birlikte uygulanan potansiyel kütatif kemoterapiler, hastalarda uzamış nötropenik dönemlerde görülen fungal enfeksiyonlarda artışa neden olmaktadır. Bu durum fungal ya da dirençli bakteriyel enfeksiyonu bulunan hastalara uygulanan destek tedavilerin önemini artırmaktadır.

Gereç ve Yöntem: 2004-2024 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Aferez Ünitesinde hazırlanıp, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde granülosit transfüzyonu yapılan 46 hastanın verileri retrospektif gözlemsel olarak incelendi. Veriler SPSS 27.0 programıyla analiz edildi. Granülosit transfüzyonu başarısı için transfüzyon başlanma tarihinden itibaren 30 günlük ve 42 günlük sağkalım birincil sonlanım noktası olarak değerlendirildi.

Bulgular: Değerlendirilen 46 hastada kadın/erkek:0.8 (20/26), ortalama yaş 34.5 (18-65) idi. 46 hastadan 23'ü (%50) AML, 8'i (%17) ALL, 5'i (%11) AA, 4'ü (%9) NHL tanılıydı. Yapılan ortalama transfüzyon sayısı 2,6 (1-16) olup;

3 ve üzerinde transfüzyon yapılan hasta sayısı 18'di. 7 hastada kanıtlanmış fungal enfeksiyon (2 hastada kandidemi, 3 hastada mukormikozis, 1 hastada orbital aspergillus, 1 hastada hepatosplenik kandidiyazis), 19 hastada olası fungal enfeksiyon, 17 hastada bakteriyemi mevcuttu. 30 günlük mortalite %63, 42 günlük mortalite %69,5'ti. Hastalara yapılan granülosit transfüzyonları vericileri 29 hastada akraba, 13 hastada akraba dışı, 4 hastada ise hem akraba hem akraba dışıydı. Hastaların 28'üne yalnız erkek vericilerden, 12'sine yalnız kadın vericilerden, 4'üne ise hem kadın hem erkek vericilerden edinilen granülositler transfüze edildi.

Sonuç: Retrospektif olarak değerlendirilen granülosit infüzyonu yapılmış nakil hastalarında fungal enfeksiyon saptanan hastalarda 42 günlük ve 30 günlük sağkalım daha fazladır ($p=0.025$; $p=0.037$). Bakteriyemi saptanan hastalarda ise 42 günlük ve 30 günlük mortalite daha fazladır ($p=0.021$; $p=0.007$). Uygulama sayısının 3 ve üzerinde olmasının; verici cinsiyetinin ve akraba ya da akraba dışı olmasının; verilen toplam ve ortalama polimorfonükleer lökosit (PMN) 30 ve 42 günlük mortalite üzerine anlamlı etkisi bulunmadı. Verici cinsiyetinin toplanan ortalama PMN sayısı ile ilişkisi de anlamlı bulunmadı.

Tartışma: 30 ve 42 günlük sağkalımlar incelendiğinde bakteriyemi saptanan hastalarda mortalite anlamlı yüksek iken fungal enfeksiyon saptananlarda daha düşüktür. Bu durum fungal enfeksiyonların tanınmasının sağ kalan hastalarda ileri tetkik ile mümkün olduğu yorumuna neden olabilir. Uygulama sayısının, verici cinsiyetinin, akraba ya da akraba dışı olmasının, verilen ürünün kantitatif olarak özelliklerinin mortalite üzerinde etkisinin anlamlı saptanmaması da hangi özelliklerdeki ürünün daha etkin olabileceğine dair çalışmaların gerekli olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: granülosit transfüzyonu, transplantasyon, kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Søborg A, Reekie J, Sengeløv H, Da Cunha-Bang C, Lund TK, Ekenberg C, Lodding IP, Moestrup KS, Lundgren L, Lundgren JD, Wareham NE. Trends in underlying causes of death in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients over the last decade. *Eur J Haematol.* 2024 May;112(5):802-809. doi: 10.1111/iejh.14172. Epub 2024 Jan 6. PMID: 38183302.
2. Price TH, Boeckh M, Harrison RW, McCullough J, Ness PM, Strauss RG, Nichols WG, Hamza TH, Cushing MM, King KE, Young JA, Williams E, McFarland J, Holter Chakrabarty J, Sloan SR, Friedman D, Parekh S, Sachais BS, Kiss JE, Assmann SF. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood.* 2015 Oct 29;126(18):2153-61. doi: 10.1182/blood-2015-05-645986. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26333778; PMCID: PMC4626256.
3. Tanhehco YC. Granulocyte transfusion therapy. *Ann Blood* 2022;7:5. doi: 10.21037/aob-21
4. Cugno, C., Deola, S., Filippini, P. et al. Granulocyte transfusions in children and adults with hematological malignancies: benefits and controversies. *J Transl Med* 13, 362 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0724-5>

■ Multipl Myelom

SS-20

Referans Numarası: 181

PRİMER AMİLOİDOZDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ İLE BİRLİKTE DARATUMUMAB TABANLI İNDÜKSİYON VE KONSOLIDASYON TEDAVİLERİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Selin Merih Uru¹, Uğur Şahin^{1,2}, Ekin Kırçalı¹, Önder Arslan³, Muhit Özcan³

¹Medicana International Ankara Hastanesi, Kemik İliği Nakli Ünitesi

²Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Yöntem: Merkezimizde Eylül 2013 ve Aralık 2024 arasında primer amiloidoz tanısıyla otolog hücre nakli yapılan tüm hastalar dahil edilerek retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik özellikleri, hastalık riski, daratumumab kullanımı için gruplar arası karşılaştırmalar parametrik olmayan testlerle, otolog nakil sonrası sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapıldı. Tüm istatistik analizler SPSS sürüm 25 kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için $P<0,05$ eşik değeri kabul edildi.

Sonuçlar: Toplam 14 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortanca tanı yaşları 61 (44-73), %57,1'i ($n=8$) kadındı. Tahmini ortalama takip süresi 131 ay (%95 güven aralığı – GA: 98-164), amiloidoz tanısı ve otolog nakil arası süre ortalama 8,6 aydı (4,3-72,9). Hastaların yarısında daratumumab tabanlı indüksiyon, %64,3'ünde daratumumab tabanlı idame tedavileri kullanılmıştı. Tanıda hastaların %42,9'unda Mayo evre 3-4 hastalık, sırasıyla %28,6 ve %78,6'sında kardiyak ve renal tutulum mevcuttu. İndüksiyon tedavisi sonrasında tüm hastalarda hematolojik yanıt mevcuttu. Hastaların %42,9'unda azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi kullanıldı (Mel140).

Hiçbir hastada transplant ilişkili mortalite izlenmedi. Genel sağkalım (OS) 12. ve 24. aylarda sırasıyla %85,0 (%95 GA: 65,4-100,0) ve %66,0 (%95 GA: 30,7-100,0); progresyonsuz sağkalım (PFS) 12. ve 24. aylarda sırasıyla %77,0 (%95 GA: 53,5-100,0) ve %77,0 (%95 GA: 53,5-100,0) idi. Mayo evresi ile OS arasında ilişki izlenmedi ($p=0,21$, log rank). Ancak Mayo evre 1-2 olan grupta ($n=8$) OS, evre 3-4 olan gruba göre daha kötüydü ($p=0,02$, log rank). Bu hasta grupları arasında demografik özellikler, kardiyak tutulum sıklığı ve daratumumab kullanımı benzerdi. Kardiyak tutulum ile OS ve PFS arasında ilişki izlenmedi (sırasıyla, $p=0,36$ ve $p=0,98$ log rank). Daratumumab tabanlı indüksiyonun OS ve PFS üzerine ilişkisi gözlenmedi (sırasıyla, $p=0,96$ ve $p=0,87$, log rank). Daratumumab tabanlı idamenin OS ve PFS üzerine ilişkisi gözlenmedi (sırasıyla, $p=0,61$ ve $p=0,58$, log rank).

Tartışma ve Yorum: Otolog kök hücre nakli primer amiloidoz tedavisinde umut vadeden sağkalım sonuçları ile ilişkilidir. İndüksiyon ve idame tedavisinde daratumumab kullanımı tedavinin etkisini artırabilir. Bu sonuçların randomize kontrollü çalışmalar ile de doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: primer amiloidoz; otolog kök hücre nakli; daratumumab

Kaynaklar

1. Patrick Hagen, et al. Autologous stem cell transplantation in AL amyloidosis: Muddy waters. *Blood Rev.* 2024;68:101228.
2. Joshua Bomsztyk, et al. Recent guidelines for high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant for systemic AL amyloidosis: a practitioner's perspective. *Expert Review of Hematology.* 2022;15(9):781-8.

Tanı yaşı, ortalanca (min-maks)	61 (44-73)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	6 (42,9)
Kadın	8 (57,1)
Diğer plazma hücre hastalıklarının birlikte bulunması (multipl miyelom ve Waldenström makroglobulinemisi), n (%)	12 (85,7)
Plazma hücre hastalığı tanısı ve amiloidoz tanısı arası süre, ay, ortalanca (min-maks)	0 (0 – 67,0)
Amiloidoz tanısı ve otolog nakil arası süre, ay, ortalanca (min-maks)	8,6 (4,3 – 72,9)
Daratumumab tabanlı indüksiyon, n (%)	7 (50,0)
Mayo 2012 evresi, n (%)	
Evre 1-2	8 (57,1)
Evre 3-4	6 (42,9)
Kardiyak tutulum, n (%)	4 (28,6)
Renal tutulum, n (%)	11 (78,6)
Kemik iliği tutulumu, n (%)	2 (14,3)
Tanıda proteinüri, mg/gün, ortalanca (min-maks)	2.992 (128 – 23.500)
Nakil öncesi hematolojik yanıt, n (%)	
Tam yanıt	8 (57,1)
Kısmi yanıt	2 (14,3)
Çok iyi kısmi yanıt	4 (28,6)
Nakil öncesinde renal tutulum yanıtı, n (%)	
Tam yanıt	2 (18,2)
Kısmi yanıt	7 (63,6)
Yanıtız	2 (18,2)
Nakil öncesinde kardiyak tutulum yanıtı, n (%)	
Kısmi yanıt	1 (25,0)
Yanıtız	3 (75,8)
Hazırlama rejimi, n (%)	
Mel140	6 (42,9)
Mel200	8 (57,1)
Nakil sonrası +2. ayda hematolojik yanıt, n (%)	
Tam yanıt	11 (78,6)
Kısmi yanıt	1 (7,1)
Çok iyi kısmi yanıt	2 (14,3)
Nakil sonrası +2. ayda renal tutulum yanıtı, n (%)	
Tam yanıt	2 (18,2)
Çok iyi kısmi yanıt	1 (9,1)
Kısmi yanıt	4 (36,4)
Stabil hastalık	3 (27,2)
Progresyon	1 (9,1)
Nakil sonrası +2. ayda kardiyak tutulum yanıtı, n (%)	
Çok iyi kısmi yanıt	1 (25,0)
Kısmi yanıt	1 (25,0)
Yanıtız	2 (50,0)
Daratumumab bazlı idame tedavisi, n (%)	9 (64,3)

AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİDE RELAPS OLGULARI: 20 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ**Adilet Meral Güneş¹, Melike Sezgin Evim, Uğur Cem Mete, Birol Baytan, Yeter Düzenli Kar***Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı*

Giriş: Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında hastalık-sız sağ kalım %90'a ulaşmış olsa da, relaps olgularında bu oran %20-30 seviyelerine düşmektedir. Relaps gelişen hastalarda sağkalım; relaps gelişme süresi, genetik bulgular, yeri, minimal kalıntı hastalık (MRD) ve hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası gelişen komplikasyonlardan etkilenmektedir. Bu çalışmada, 2005-2024 yılları arasında merkezimizde takip edilen ve relaps gelişen ALL hastalarının genel sağ kalım (OS) ve olaysız sağkalım oranları (EFS) değerlendirilmiş ve sağ kalım üzerine etkili olan faktörler araştırılmıştır.

Metot: 2005-2024 yılları arasında yeni tanı almış 585 ALL hastasında izlemde gelişen relapslar değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki risk sınıflamaları, MRD, relapsın zamanı ve yeri, genel sağ kalım ve olaysız sağ kalım oranları ve sağkalımı etkileyen faktörler SPSS versiyon 26 ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda relaps oranı %12.6 (n=74/585) bulundu. Hastaların %88'i (n=65/74) B-ALL ve %12'si (n=9/74) T-ALL idi. Ortalama izlem süresi 5.39 (0.62-17.96) yıldır. Relapslar %16 (n=12/74) olguda ilk tam remisyonda HKHN sonrası (A grubu), %84'ünde (n=62/74) ise tedavi sırasında ya da sonrasında (B grubu) gelişmiştir. Kız/Erkek oranı 23/51'dir. Yaş ortalaması 7.04 (0.27-16.99) yıldır. Tanı anında; %58 (n=43/74) hastaya 33 ve 78.günlerde PCR-MRD bakılabildi. Tüm hastalarda tanı, 8.gün periferik yayma, 15 ve 33 ve 78.günlerde morfolojik olarak kemik iliği (Kİ) değerlendirildi. Relapsların %96'sı (n=71/74) tanı anında orta ve yüksek risk grubunda olan hastalardı. B grubu hastalarda relaps tedavi bitimi %42 (n=26/62) olgu HKHN oldu. Relaps zamanı; A grubunda 18.16 (9.07-51.61) ay, B grubunda ise tanıdan itibaren 36.58 (12.75-153.81) ay bulundu. B grubu hastalar %24.19 (n=15) çok erken, %35.48 (n=22) erken, %30.65 (n=19) geç relaps olarak değerlendirildi. Relaps yerleri; %55 (n=41/74) izole kemik iliği, %39 (n=29/74) kombine, %4 (n=3/74) izole testis ve %2'si (n=1/74) izole merkezi sinir sistemi idi. Hastalarımızın %52.70'i (n=39/74) kaybedilmiştir. Ölüm oranı A grubunda %75 (n=9/12), B grubunda %48.4 (n=30/62)'dir. Tüm grupta 5 Yıllık OS: %63, 10 Yıllık ise %42'dir. 5 Yıllık EFS %40, 10 Yıllık ise %23'tür. Gruplara göre bakıldığında; A grubunda, OS 5 yıllık %41, 10 yıllık %20 bulundu. EFS ise, 5 yılda %17 olarak düşük bulundu. İzlem süresinde sadece 3 (n=3/12) hasta tam remisyonda yaşadı. B grubunda ise; 5 yıllık OS %67, 10 yılda %46 idi. Bu grupta EFS, 5 yılda %45, 10 yılda %26 bulundu. A ve B grupları karşılaştırıldığında hem OS hem de EFS oranları 5 yıl ve 10 yılda anlamlı olarak A grubunda düşük bulundu (p<0.05). Relaps zamanlaması açısından çok erken, erken ve geç relapslar değerlendirildiğinde; 5 yıllık ve 10 yıllık OS ve EFS geç relapslarda daha yüksekti. Sadece 10 yıllık EFS için anlamlı fark bulundu (p=0.031). Relaps tedavisinde indüksiyon bitimi MRD <10⁻⁴ ve >10⁻⁴ olan olguların 5 yıllık EFS'leri açısından anlamlı fark vardı (p=0.036). Relaps tedavisinde indüksiyon sonu Kİ'nin morfolojik değerlendirilmesinde; 5 ve 10 yıllık EFS M1 Kİ olan olgularda anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.049; p=0.019). 10 yıllık OS ve EFS'ye en etkili faktörler sırayla; relaps indüksiyon tedavi bitimindeki MRD düzeyinin <10⁻⁴ (OR=0.973), <10 yaş genç hasta olmak (OR=0.916), indüksiyon sonu Kİ M1 (OR=0.258) olarak bulundu. 10 yıllık OS ve EFS için nakil sonrası relaps anlamlı bir faktör olup, bu grupta hastaların yaşam oranları belirgin düşük bulundu (p=0.04, p=0.003).

Sonuç: Relaps gelişen çocukluk çağı ALL hastalarında sağkalım oranları düşük bulunmuştur. Özellikle yüksek MRD seviyesi, >10 yaştan olmak, indüksiyon bitimi Kİ M3 olmak, nakil sonrası relaps gelişimi sağ kalımı etkileyen en olumsuz faktörler olarak bulundu. Minimal kalıntı hastalık (MRD) seviyesi, sağkalım açısından en güçlü prognostik faktör olarak belirlendi.

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, minimal kalıntı hastalık, kök hücre nakli

ÇOCUKLARDA ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR VE RİSK FAKTÖRLERİ, HACETTEPE DENEYİMİ**Gülay Aksak Yiğit¹, Barış Kuşkonmaz², Gökür Haliloğlu³, Kader K. Oğuz⁴, Fatma Visal Okur², Dilek Yalınzoğlu³, Duygu Uçkan Çetinkaya²**¹Şemdinli Devlet Hastanesi²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kemik İliği Ünitesi³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) başarı oranı giderek artsa da halen mortalite ve morbiditeye yol açan önemli nörolojik komplikasyonlara (NK) neden olmaktadır. NK sıklığı %9.7-24 olarak bildirilmekte olup HKHN ile ilişkili mortalitenin %10-15'ini oluşturmaktadır. Bu çalışmada allojenik HKHN sonrası gelişen NK'ların insidansının, tiplerinin, risk faktörlerinin ve sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde 1 Ocak 2011 ve 1 Haziran 2021 tarihleri arasında allojenik HKHN yapılmış çocuk hastaların (0-18 yaş) dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışma süresi içinde birden fazla allojenik HKHN yapılmış, nakil endikasyonu nörometabolik hastalık olan, nakil öncesi herhangi bir nedenle nörolojik bulgu veya tutulumu olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Aynı zamanda nakil sonrası periferik sinir sistemi ile ilgili komplikasyon geliştiren hastalar da çalışmaya alınmamıştır. Toplam 150 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Nakil sonrası NK gelişim gelişmesine göre hastalar iki gruba ayrılmıştır. NK'lar tiplerine göre enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz olarak iki alt gruba ayrılmış, nakil özellikleri ve sonuçlarının NK tipleri üzerine etkisi incelenmiştir. NK'lar HKHN sonrası erken (<100gün) ve geç dönem (>100gün) komplikasyonlar olarak ele alınmıştır.

Sonuçlar: Hastaların nakil oldukları yaş ortancası 6.9 (0.34-17.6) yıldır. Hastaların 94'ü (%62.7) erkek, 56'sı (%37.3) kızdır. 20 (%13.3) hastada NK görülmüştür. Bu hastaların 14'ünde nonenfeksiyöz NK (altısında PRES, dördünde nedeni bilinmeyen konvülsiyon, birer hastada epilepsi, glioblastoma multiforme, santral sinir sistemi relapsı ve nedeni bilinmeyen unilateral ezotropiya), altısında enfeksiyöz NK (üçünde fungal apse, üçünde ensefalit) gelişmiştir. Nakil özelliklerinin NK üzerine etkileri Tablo 1'de, nakil sonuçlarının NK üzerine etkileri Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışmamızda NK gelişme riskinin grade ≥2 akut graft versus hastalığı (aGVH) olanlarda 6 kat arttığı (p<0.001), sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu olanlarda 3 kat arttığı (p=0.02) görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da NK gelişen hastalara total vücut ışınlaması (TVI) uygulanma oranı (%16), NK gelişmeyen hastaların (%5.4) yaklaşık üç katı kadardı. Engraftman sendromu (ES) gelişimi açısından NK gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı fark yoktu. NK'lar enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz olarak gruplandırıldığında, nakil özellikleri ve nakil sonuçları ile NK tipi arasında anlamlı fark yoktu. Erken ve geç dönem NK'lar ile NK tipleri arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmamızda en sık görülen NK PRES'tir (%4) ve PRES gelişen hastaların hepsinde tam iyileşme görülmüştür. NK gelişen hastalarda (9, %45), NK gelişmeyen hastalara (17, %13) göre ölüm oranları anlamlı şekilde daha yüksekti. Nakil yapılan tüm hastaların %3.3'ü NK ilişkili nedenlerle ölmüştür.

Tartışma: Çalışmamızda %13.3 hastada gelişen NK sıklığı literatüre benzerdir (%9.7-24). Çalışmamızdaki gibi aGVH'nin ve CMV'nin NK gelişimi için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar olmakla beraber aralarında ilişki bulmayan çalışmalar da mevcuttur. Literatüre benzer şekilde NK gelişimi ile TVI arasında anlamlı bir ilişki saptanmasa da NK gelişen hastalarda TVI uygulanma oranı, NK gelişmeyen hastalardakinin yaklaşık üç katı kadardı. Çalışmamız, NK gelişimi açısından risk faktörü olabilecek ES ile NK ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır ve aralarında ilişki saptanmamıştır. Literatürle uyumlu olarak en sık görülen NK PRES'tir (%4). NK gelişen hastalarda ölüm oranı %45, NK gelişmeyen hastalarda %13 olup literatürde NK gelişen hastalarda ölüm oranı %18-91, NK gelişmeyenlerde %6-52 arasında değişmektedir. Bu farklılık gelişen NK'ların kendi prognozu ve hastaların mortalite için başka risk faktörlerine sahip olmaları ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak; çalışmamız pediatrik yaş grubunda HKHN sonrası gelişen NK'ları tek merkezli olarak inceleyen en geniş çalışmalardan biridir ve bu konuda çok merkezli yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, nörolojik komplikasyon

Kaynaklar

1. Iguchi A, Kobayashi R, Yoshida M, Kaneda M, Watanabe N, Cho Y, et al. Neurological complications after stem cell transplantation in childhood. Bone marrow transplantation. 1999;24(6):647-52
2. Uckan D, Cetin M, Yigitkanli I, Tezcan I, Tuncer M, Karasimav D, et al. Life-threatening neurological complications after bone marrow transplantation in children. Bone marrow transplantation. 2005;35(1):71-6
3. Azik F, Yazal Erdem A, Tavil B, Bayram C, Tunç B, Uçkan D. Neurological complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children, a single center experience. Pediatric transplantation. 2014;18(4):405-11
4. Mannina D, Berneking L, Both A, Timm W, Urbanowicz T, Wolschke C, et al. Major central nervous system complications after allogeneic stem cell transplantation: A large retrospective study on 888 consecutive adult patients. European Journal of Haematology. 2020;105(6):722-30
5. Rubin J, Wide K, Remberger M, Gustafsson B. Acute neurological complications after hematopoietic stem cell transplantation in children. Pediatric transplantation. 2005;9(1):62-7
6. Cordelli DM, Masetti R, Bernardi B, Barcia G, Gentile V, Biagi C, et al. Status epilepticus as a main manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Pediatric Blood & Cancer. 2012;58(5):785-90

Tablo 1. Nakil Özelliklerinin Nörolojik Komplikasyonlar Üzerine Etkileri

	NK Gelişen Hastalar (n:20, % 13.3)	NK Gelişmeyen Hastalar (n:130, % 86.7)	p değeri
HKHN'deki hasta yaşı (yıl), medyan (aralık)	5.74 (0.49-16.5)	6.95 (0.34-17.6)	0.894
Cinsiyet (K/E)	9 (%45) /11 (%55)	47 (%36.2) /83 (%63.8)	0.446
Primer Hastalık			
Nonmalign	16 (%80)	101 (%77.7)	>0.999
Malignensi	4 (%20)	29 (%22.3)	
Donör Özellikleri			
HLA Tam Uyumlu Kardeş	11 (%55)	99 (%76.2)	0.098
HLA Tam Uyumlu Diğer Akraba HLA Tam Uyumlu Olmayan Donör	6 (%30)	22 (%16.9)	
HLA Tam Uyumlu Olmayan Donör	3 (%15)	9 (%6.9)	
Alıcı-verici cinsiyet			
Aynı cinsiyet	13 (%65)	55 (%42.3)	0.161
Erkekten kadına	4 (%20)	47 (%36.2)	
Kadından erkeğe	3 (%15)	28 (%21.5)	
Kök Hücre Kaynağı			
Kemik iliği	13 (%65)	107 (%89.2)	0.109
Periferik kök hücre	5 (%25)	13 (%10)	
Kemik iliği + kordon kanı	2 (%10)	10 (%7.7)	
Hazırlık Rejimi			
Miyeloablative	13 (%68)	88 (%67.7)	0.949
Diğerleri	6 (%22)	42 (%32.3)	
Busulfan/ Fludarabin/TVI alma			
Busulfan	12 (%63)	85 (%65.4)	0.639
Fludarabin	9 (%47)	71 (%54.6)	0.554
TVI	3 (%16)	7 (%5.4)	0.132
GVHD profilaksisi			
CsA+ metoteksat	18 (%95)	125 (%96.2)	>0.999
Diğerleri	1 (%5)	4 (%3.04)	
Seroterapi			
ATG	10 (%50)	66 (%50.8)	0.949
İzlem süresi, medyan (aralık)	4.8 yıl (29 gün-12.5 yıl)	8 yıl (12 gün-13 yıl)	>0.999

Tablo 2. Nakil Sonuçlarının Nörolojik Komplikasyonlar Üzerine Etkileri

	NK Gelişen Hastalar (n:20, % 14)	NK Gelişmeyen Hastalar (n:122, % 86)	p değeri
Engraftman olma	19 (%95)	125 (%96.2)	0.583
aGVHD (≥ grade 2)	13 (%65)	27 (%20.8)	<0,001
kgVHD	6 (%30)	9 (%6.9)	0.006
Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu	5 (%25)	24 (%18.5)	0.544
Engraftman Sendromu	6 (%30)	23 (%17.8)	0.227
CMV reaktivasyonu / enfeksiyonu	17 (%85)	75 (%57.7)	0.020

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-23

Referans Numarası: 20

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN PEDIYATRİK HASTALARIN AKUT VE KRONİK BÖBREK SORUNLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Bengü Macit, Arzu Akyay, Yurday Durmaz Öncü

İnönü Üniversitesi

Giriş: Hematopoetik kök hücre nakli (HCST) birçok malign ve benign hastalığın tedavisinde dünya çapında kabul görmüş küratif bir tedavidir. HCST tedavisinde kullanılan ilaçlar, tedavi komplikasyonları veya hastaların primer hastalıkları bir takım nefrolojik sorunlara sebep olabilmektedir (1). Bu durum HCST olan hastalarda akut ve kronik dönemde mortalite ve morbiditeye sebep olabildiğinden biz de İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp merkezi Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde HCST yapılan hastaların kemik iliği nakil öncesi ve sonrası nefrolojik sorunlarını incelemeyi ve bunlara yol açabilen nedenleri araştırmayı amaçladık.

Bulgular: Merkezimizde Kasım 2017 Aralık 2023 tarihleri arasında HCST yapılan hastalar incelendi. Çalışmamıza 70 hasta dahil edildi. Hastaların 36'sı kız, 34'ü erkekti. Yaş grubu 0-18 yaş, yaş ortalaması ise 9,1±5,1 idi. Hastaların primer tanıları %40'ı (n=28) talasemi majör, 21,4'ü (n=15) malign hastalık, %17,1'i (n=12) fanconi aplastik anemisi %21,4'ü (n=15) diğer hastalıklar (akkiz aplastik anemi, MDS, immün yetmezlik) tanılandı. Ortalama bazal kreatinin düzeyi 0,5±0,2 idi ve tanıları arasında (p:0,115). Ortalama bazal GFR düzeyi 66,8±35,3 idi (p:0,148). Hastaların kreatinin değerleri AKIN (akut kidney injury network) sınıflamasına göre değerlendirildiğinde ilk 100 gün içinde en yüksek kreatinin düzeyine göre hastaların %54,3'ünde (n=38) AKI gelişti. Bu hastaların %30'unda (n=21) evre 1, %17,1'inde (n=12) evre 2 ve %7,1'inde (n=5) evre 3 AKI vardı. Altıncı ayda %8,8'inde (n=6), 12. ayda %13,4'ünde (n=9) ve 24. Ayda %18,2'sinde (n=10) evre 1 AKI vardı.

Hastaların KİT sonrası herhangi bir dönemde AKI olma durumları tanıya göre bakıldığında fanconi aplastik anemi tanılıların %50'sinde (n=6), talasemi majör tanılıların %46,4'ünde (n=13), malign hastalık tanılıların %73,3'ünde (n=11) ve diğer hastalık tanılıların %80'inde (n=12) AKI gelişti (p:0,104). AKI gelişimi açısından yaş, cinsiyet, primer hastalık ve kök hücre kaynağı ile ilişkili anlamlı bir fark yoktu. AKI olan hastaların %55,3 (n=21) TBI'sız myeloablative, %15,8 (n=6) TBI'lı myeloablative, %28,9 (n=11) nonmyeloablative tedavi rejimi aldı. AKI olmayanların %12,5'inde (n=4) olanların ise %5,3'ünde (n=2) amfoterisin kullanımı vardı. AKI olmayanların %31,3'ünde (n=10) olanların ise %28,9'unda (n=11) teikoplanin kullanımı vardı. AKI olmayanların %3,1'inde (n=1) olanların ise %10,5'inde (n=4) gansiklovir kullanımı vardı.

Tartışma: Çalışmamızda malign hastalık primer tanılı hastalarımızın %73,3'ünde (n=11) AKI ortaya çıkmıştır. Bunun sebebi literatürde belirtilen gibi hastaların primer hastalık sebebiyle aldığı tedaviler ve HCST öncesi aldığı hazırlama rejimindeki TBI kullanımı olabilir(2). TBI'lı myeloablative tedavi alan hastalarımızın %66,6'sında (n=6) AKI görülmüştür. TBI'sız myeloablative tedavi alanların %50'sinde (n=21) non myeloablative tedavi alanların ise %47,9'unda (n=11) AKI görülmüştür.

Literatürde VOD ile AKI gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(1). Ancak bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Bunun sebebi HCST sonrası VOD gelişen hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir. AGVHD gelişimi ile AKI arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (3). Bizim çalışmamızda AKI olmayanların %12,5'inde (n=4) olanların ise %15,8'inde (n=6) AGVHD vardı ve aralarında anlamlı fark yoktu (p:0,745) ancak AGVHD gelişen hastalarımızın %87,5'inde AKI gelişmiştir. Aminoglikozid kullanan hastaların %75'inde AKI gelişti. Bu durum literatürde belirtildiği gibi aminoglikozid kullanımının nefrotoksik etkisi ile ilişkili olabilir (4). Vorikanazol kullanımı olan 3 hastanın tamamında AKI gelişmiştir. Ancak hasta sayısı kısıtlı olduğundan anlamlı değildir.

Sonuç: Sonuç olarak, HCST sonrası AKI ve HT gelişebilmektedir. HCST'den sonra böbrek hasarının patofizyolojisini ve optimal yönetimini belirlemek için daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kök hücre nakli, akut böbrek hasarı, erken ve geç yan etkiler

Kaynaklar

1. Talia Ileri, Mehmet Ertem, et al, Prospective evaluation of acute and chronic renal function in children following matched related donor hematopoietic stem cell transplantation Pediatr Transplantation 2010; 14: 138–144.

2. M H Grönroos, P Bolme, J Winiarski, U B Berg Long-term renal function following bone marrow transplantation, Bone Marrow Transplant, 2007 Jun;39(11):717-23.
3. KohHN et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 2018 ;24(4):758-64.
4. J E Kist-van Holthe, J M van Zwet, et al, Bone marrow transplantation in children: consequences for renal function shortly after and 1 year post-BMT, Bone Marrow Transplant. 1998 Sep;22(6):559-64.
5. Claudia Paris MD, Lorena Yates MD et al, Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents, Pediatr Blood Cancer 2012;59:306-310

■ Pediatrik Konular

SS-24

Referans Numarası: 83

ERKEN/ÇOK ERKEN RELAPS AKUT LENFLOBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKİL SONRASI RELAPSIN ÖNLENMESİNDE 6-MERKAPTOPYÜRİN VE METOTREKSAT İDAME TEDAVİSİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI VE PROGNOZA ETKİSİ

Zühre Kaya, Serap Kırkiz Kayalı, Ahmet Bayramlı, Büşra Topuz Türkcan, Sırma Karamercan, Emine Yılmaz Orulluoğlu, Ülker Koçak

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi, Ankara

Giriş: Günümüzde yüksek riskli akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarda tedavi başarısının önündeki en büyük engel halen hastalık tekrarıdır. Bu çalışmada yüksek riskli ALL'li çocuklarda allojenik kök hücre nakli (allo-KHN) sonrası relapsı önlemede preemtif 6-merkaptopürin (6-MP) ve metotreksat (MTX) idamesinin tedavisinin rolünü ve prognoza etkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Erken ve çok erken relaps gösteren 1-18 yaş arası 40 ALL'li çocuk hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Nakil sonrası tam remisyondaki morfolojik kemik iliği incelemesi, moleküler testler [Akım sitometri-minimal kalıntı hastalık (MKH) ve sitogenetik test] ve kimerizm verileri ile değerlendirilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılmıştır: [Grup 1 (n=16) nakil sonrası idame tedavisi alan hastalar, Grup 2 (n=24) idame tedavisi almayan hastalar]. İdame tedavide kullanılan 6-MP ve MTX ilaçlar, nakil sonrası hastalarda pozitif morfolojik ve/veya kimerizm ve/veya moleküler sonuçlara göre veya nakil sonrası relapsın tam remisyona girmesi sonrası BFM protokolündeki idame tedavisi ile aynı dozda başlanmış ve aralıklı remisyon değerlendirmesi ile en az 1 yıl boyunca kullanılmıştır. Relapsa yönelik nakil öncesi ve sonrası tedavi seçeneklerinin yanı sıra nakille ilişkili komplikasyonlar ve sağkalım durumları da ayrıca kaydedilmiştir.

Bulgular: Allo-KHN öncesi erken relaps oranları Grup 2'deki hastalarda Grup 1'deki hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Grup 2'deki hastaların Grup 1'e kıyasla daha fazla total vücut ışınlaması aldığı ve daha fazla nakille ilişkili komplikasyon ve mortaliteye sahip olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Allo-KHN öncesinde, her iki grupta da relaps gösteren hastaların üçte ikisinde tam remisyon ALL Rez-BFM 2002 protokolü ile elde edilirken, kalan refrakter hastalar fludarabin (FLAG), klorarabin veya bortezomib bazlı protokollerle başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Allo-KHN sonrasında, Grup 1'deki relaps olan hastaların üçte ikisinde blinatumomab veya bortezomib bazlı protokollerle tam remisyon elde edilirken, Grup 2'deki hastaların üçte birinde FLAG ve CART ile tam remisyon sağlanmıştır. Her iki gruptaki geri kalan hastalarda allo-KHN sonrası tam remisyon izlenmemiştir. Allo-KHN sonrası Grup 1'deki hastalara pozitif morfolojik veya moleküler sonuçlara göre preemtif 6-MP ve MTX idame tedavisi başlanmıştır. Verici yaşının küçük olması (≤ 18 yaş), alıcı yaşının büyük olması (> 6 yaş), hazırlık rejiminde total vücut ışınlaması kullanılması, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kaynağından nakil yapılması, nakil sonrası hastalarda komplikasyonların izlenmesi ve nakil sonrası hastaların idame tedavisi almaması sağkalımı olumsuz etkileyen prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Posttransplant 6-MP ve MTX idame tedavisi alan hastalarda genel ve lösemisiz sağkalım oranları almayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Bulgularımız allo-KHN uygulanan erken/çok erken relaps ALL'li çocuklarda posttransplant relapsı önlemede preemtif 6-MP ve MTX idame tedavisinin kullanımının yanı sıra prognostik faktörlerin belirlenmesinin uzun dönem lösemisiz sağkalıma katkıda bulunabileceğine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Relaps akut lenfoblastik lösemi, çocuk, nakil, metotreksat, merkaptopürin

Kaynaklar

1. Kocak U, Gursel T, Kaya Z, Aral YZ, et al. ALL-BFM 95 treatment in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia--experience of a single center. Pediatr Hematol Oncol. 2012 Mar;29(2):130-40.
2. Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. Blood. 2020 Oct 15;136(16):1803-1812.
3. Sidhu J, Gogoi MP, Krishnan S, Saha V. Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. Indian J Pediatr. 2024 Feb;91(2):158-167. doi: 10.1007/s12098-023-04635-4. Epub 2023 Jun 21.
4. Reismüller B, Attarbaschi A, Peters C, et al; Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group. Long-term outcome of initially homogeneously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in Austria--a population-based report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Study Group. Br J Haematol. 2009 Feb;144(4):559-70.
5. Hazar V, Tezcan Karasu G, Öztürk G, et al; Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Study Group. Prognostic factors for survival in children who relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia. Pediatr Transplant. 2021 Aug;25(5):e13942.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-25

Referans Numarası: 47

ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYON SIKLIĞI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Elif Aksoy¹, Merit Erciyeştepe², Tanrı Onur Tiryaki², Fehmi Hindilerden¹, Mustafa Önel³, Ali Ağaçfidan², Arif Atahan Çağatay⁴, Meliha Nalçacı², Mustafa Murat Özbalak², İpek Yönel Hindilerden²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi Suam Hematoloji Kliniği

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

⁴İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Giriş: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) hematolojik, otoimmün ve neoplastik birçok hastalığın tedavisinde kullanılır. AHKHN sonrası hastalar yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır. Nakil sonrası aplazi dönemi, graft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi, yoğun immünsupresif tedavi kullanımı gibi faktörler invazif fungal enfeksiyon (İF) görülme riskini artırır.

Amaç ve Yöntem: AHKHN yapılan hastalarda İF sıklığının, risk faktörlerinin ve sağ kalımının geriye dönük değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza Ocak 2011 ile Mart 2020 arasında İTİF Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde AHKHN uygulanmış toplam 165 olgu (102 erkek, 63 kadın) dahil edilmiştir. İF kanıtı, olası ve şüpheli İF olarak sınıflandırılmıştır. Kanıtı İF enfekte dokuda mantar elemanlarının gösterilmesi ve kültürde mantarın tanımlanması, olası İF konak faktörü ve klinik bulgularla birlikte mikolojik kanıtların bulunması (galaktomannan), şüpheli İF tanısı uygun konak faktörleri ile birlikte kliniğe uyan yeterli sayıda bulguların bulunması (örn. radyolojik bulgular) ile konulmaktadır. Klinik ve laboratuvar verileri içeren parametreler SPSS istatistik programına yüklenmiştir. p değeri <0.05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar: Ortalama takip süresi 62.88 ± 52.30 ay olan çalışmamızda olguların nakil sonrası %58.8'inde (n=97) İF gözlemlendi. İF bildirilen olguların 5'i (%5.1) kanıtı, 26'sı (%26.8) olası ve 66'sı (%68) şüpheli İF olarak değerlendirildi. Kanıtı İF olgularının 3'ünde etken Aspergilloz, ikisinde Candida idi. Nakil sonrasında İF gelişen grupta diğer grupla karşılaştırıldığında nakil sırasındaki CD34+ hücre miktarı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 5.67 ± 2.38 , 4.87 ± 2.74 ; $p=0.012$). İF görülen hastalarda olmayan grup ile karşılaştırıldığında miyeloablative rejim kullanım oranı anlamlı yüksektir (sırasıyla %78.4, %60.3; $p=0.012$). Çalışmamızda İF görülen ve görülmeyen hastalar arasında hasta ve verici demografik verileri, nakil öncesinde hasta ve verici CMV IgG pozitifliği, ATG içeren rejim varlığı, engraftman süreleri, nakil sonrasında VOH gelişimi, yüzüncü gün mortalite ve nüks açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1). Çalışmamızda İF varlığında CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı oranları anlamlı bir şekilde artmıştır (sırasıyla %82.5, %45.6; %28.9, %4.4; her ikisi için $p=0.001$). İF olan olgularda geç CMV enfeksiyonu sıklığı olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla %33, %14.7; $p=0.008$). İF olgularında akut GVHH sıklığı, olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla %54.6, %17.6; $p=0.001$). İF grubunda kronik GVHH sıklığı, İF olmayan gruba göre yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %47.4,

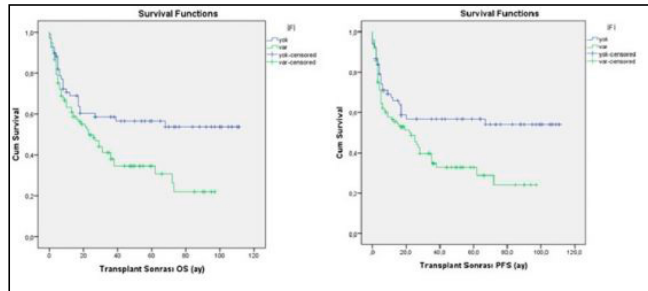
%32.4; p=0.053). Her iki grup arasında akut GVHH grade ve kronik GVHH skoru açısından fark saptanmamıştır. İfI görülen hastalarda nakil sonrası OS (ay) ve PFS (ay) anlamlı olarak kısa bulunmuştur (sırasıyla 24.42±24.40, 39.96±38.20; p=0.013 ve 21.51±24.39, 37.61±38.95; p=0.014) (Şekil 1). İfI olan grupta ölüm oranı, olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla %60.8, %41.2; p=0.013).

Tartışma: Fungal enfeksiyonlar, AHKHN sonrasında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Risk faktörleri olarak hastalığın tipi, hazırlık rejimi, akut veya kronik GVHH gelişimi, yoğun tedavi alımı ve CMV reaktivasyonu sayılabilir. Literatürde çoğunlukla olası+kanıtlı İfI sıklığı araştırılmış olup %11.6-%22.5 olarak bildirilmiştir. 5 yıllık takip süremizde olası+kanıtlı İfI sıklığımız %18.8 olup literatür ile uyumludur. İfI varlığında CMV enfeksiyonu ve hastalığı, akut GVHH oranları anlamlı bir şekilde artmıştır. İfI olan grupta tekrarlayan CMV enfeksiyonu sıklığı, İfI olmayan gruba göre anlamlı yüksektir. İfI olan grupta nakil sonrası OS ve PFS anlamlı olarak kısa bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu, Aspergilloz

Kaynaklar

1. De Pauw, Ben et al. "Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group." *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America vol. 46,12 (2008): 1813-21. doi:10.1086/588660
2. Nichols, W Garrett et al. "High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection." *The Journal of infectious diseases* vol. 185,3 (2002): 273-82. doi:10.1086/338624
3. Harrison, Nicole et al. "Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study." *BMC infectious diseases* vol. 15 584. 29 Dec. 2015, doi:10.1186/s12879-015-1329-6
4. Shi, Ji-min et al. "Invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: single center experiences of 12 years." *Journal of Zhejiang University. Science. B* vol. 16,9 (2015): 796-804. doi:10.1631/jzus.B1500005



Şekil 1. İfI olan grupta (n=97) OS ve PFS, İfI olmayan gruba göre (n=68) anlamlı kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 39.03±4.29 ay; %95 CI:12.69-33.31; 65.85±6.41 ay; %95 CI: 19.97-46.33; p=0.013 ve 37.13±4.47 ay; %95 CI:9.97-34.03; 64.78±6.57 ay; %95 CI:18.23-45.32; p=0.014)

Tablo 1.

	İfI yok (n=68) (Oran%) (n, %)	İfI var (n=97) (Oran%) (n, %)	P değeri
Hasta Cinsiyet			
Erkek	29 (42.6)	34 (35.1)	0.323
Kadın	39 (57.4)	63 (64.9)	
Veriltilen Cinsiyet			
Erkek	25 (36.8)	42 (44.3)	0.400
Kadın	43 (63.2)	55 (55.7)	
Veriltilen yaş	35.60±11.06	35.58±11.57	0.874
Nakil yapı	37.12±12.50	36.22±11.64	0.722
HCT-CI			
≤4	1.44±1.37	1.50±1.42	0.818
>4	61 (88.9)	80 (82.8)	0.485
≥4	7 (10.3)	7 (7.2)	
Kök hücre kaynağı			
Kİ	18 (26.5)	11 (11.3)	0.012*
Periferik Kan	50 (73.5)	86 (88.7)	
Hazırlama Rejimi			
MA	41 (60.3)	76 (78.4)	0.012*
IVH	27 (39.7)	21 (21.6)	
ATG İyeren Rejim			
Yok	44 (64.7)	62 (63.9)	0.917
Var	24 (35.3)	35 (36.1)	
CD34 hücre miktarı (x10 ⁶ /kg)	4.87±2.74	5.67±2.38	0.012*
Neutrofil engraftmanı (gün)	18.66±5.24	17.71±5.56	0.117
Trombosit engraftmanı (gün)	18.11±6.80	16.12±7.02	0.785
GVHD Profili			
Siklosporin+ATG-F	43 (63.2)	69 (70.8)	0.195
Siklosporin+ATG-F	24 (35.3)	34 (35.1)	
Takrolimus+MMF+PostCY	1 (1.5)	3 (3.1)	
Akut GVHH			
Yok	56 (82.4)	44 (45.4)	0.0001*
Var	12 (17.6)	53 (54.6)	
Akut GVHH Grade			
Grade I	7 (10.3)	21 (21.6)	0.237
Grade II-IV	5 (7.4)	32 (33.0)	
Kronik GVHH			
Yok	46 (67.6)	51 (52.6)	0.053
Var	22 (32.4)	46 (47.4)	
Kronik GVHH Skor (Hafif)	3 (4.3)	5 (5.1)	0.288
Orta	10 (14.5)	13 (13.3)	
Ağır	9 (13.4)	28 (28.9)	
CMV Enfeksiyonu			
Yok	37 (54.4)	17 (17.5)	0.0001*
Var	31 (45.6)	80 (82.5)	
CMV hastalığı			
Yok	65 (95.6)	69 (71.1)	0.0001*
Var	3 (4.4)	28 (28.9)	
CMV enfeksiyon sayı	1.45±0.88	1.78±0.88	0.032*
Yüzüncü gün mortalite			
Yok	60 (88.2)	85 (87.6)	0.906
Var	8 (11.8)	12 (12.4)	
Nüks			
Yok	53 (77.9)	70 (72.2)	0.402
Var	15 (22.1)	27 (27.8)	
Nakil sonrası OS (ay) Kaplan Meier Ort (N95 CI)	65.85±6.41 (19.97-46.33)	39.03±4.29 (12.69-33.31)	0.013*
Nakil sonrası PFS (ay) Kaplan Meier Ort (N95 CI)	64.78±6.57 (18.23-45.32)	37.13±4.47 (9.97-34.03)	0.014*
Ölüm Yaşayor			
Ev	40 (58.8)	38 (39.2)	0.013*
Ölüm	28 (41.2)	59 (60.8)	

Pediatric Konular

SS-26

Referans Numarası: 80

BETA TALASEMİ MAJORLU ÇOCUKLARDA ANTİ-HLA ANTİKORLARININ HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÜZERİNDEKİ ROLÜ

Ayça Koca Yozgat, Özlem Arman Bilir, İkbâl Ok Bozkaya, Dilek Kaçar, Namık Yaşar Özbek
Sbû Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Giriş: Beta- talasemi majorlu (β-TM) hastalarda eritrosit transfüzyonuna bağlı olarak insan lökosit antijeni (HLA) alloimmunizasyonu gelişebilmektedir. Bu alloimmunizasyonun hematopoietik kök hücre nakli sonuçlarını olumsuz etkilediği literatürde bildirilmektedir.

Amaç: Çalışmamızın amacı β-TM nedeni ile takipli ve hematopoietik kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda HLA antikor pozitifliğinin nakil sonuçları üzerine etkilerini araştırmaktır.

Materyal-Metod: 2010 ile 2025 yılları arasında 84 β-TM nedeni ile takipli ve hematopoietik kök hücre nakli yapılan pediatrik hastadan panel reaktif antijen (PRA) testi bakılarak anti-HLA antikorları taranan 35 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, HLA uyumluluğu, kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi, PRA sınıf I ve II pozitifliği, engraftman süreleri, greft-versus host hastalığı (GVHD) ve sinüzoidal obstrüksiyon sendromu gelişimi, viral enfeksiyonları, transfüzyon ihtiyaçları, kimerizm sonuçları, takip süreleri ve son durumları kaydedildi.

Sonuçlar: Hastaların 13'ünde (%37.1) PRA testi pozitif, 22'sinde (%62.9) negatif idi. PRA pozitif hastalara nakil öncesi borteomib, plazma değişimi ve rituksimabdan oluşan EBMT desensitizasyon protokolü verildi. Hastalarımızın yaş ortalaması 6.9± 4.3 yıl ve erkek/kız oranı 19/16 idi. Trombosit engraftman ortalama süresi PRA pozitif hastalarda 39.7± 24.5 gün iken, negatif hastalarda 23.4± 6.5 gün idi (p=0.03). Myeloid engraftman ortalama süresi ise PRA pozitif hastalarda 18.6± 10.2 gün, negatif hastalarda 15.4± 2.5 gün idi (p=0.48). PRA pozitif hastaların nakil sonrasında ortalama eritrosit transfüzyon ihtiyacı 12.2±13.6 ünite iken, negatif hastalarda 5.5± 3.1 ünite idi (p= 0.02). Trombosit transfüzyon ihtiyacı ise PRA pozitif hastalarda 34.6± 28.8 ünite iken, negatif hastalarda 9.9± 4.9 ünite idi (p<0.01). Akut ve kronik GVHD gelişimi, CMV ve BK virus reaktivasyonları açısından PRA pozitif ve negatif grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Takipte PRA pozitif 13 hastadan iki hastada kimerizm kaybı, üç hastada mikst kimerizm, PRA negatif 22 hastadan üç hastada kimerizm kaybı, altı hastada ise mikst kimerizm saptandı (p>0.05). Ortalama takip süresi 36± 20.6 ay olup toplam sağ kalım PRA pozitif hastalarda %92 iken negatif olanlarda % 95 idi.

Sonuç: Pediatrik β -TM ile takipli hastalarda serum PRA pozitifliği hematopoetik kök hücre nakli sonuçlarını etkileyebilir. Çalışmamızda PRA pozitif hastalarda, ortalama trombosit engraftman süresi, nakil sonrası eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyacı negatif hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek orandaydı. Beta talasemi major ile takipli hastalarda kök hücre nakli öncesinde PRA seviyelerine bakılarak pozitif hastaların belirlenmesi, nakil stratejilerinin optimize edilmesine yardımcı olabilir ve hastalar için daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Beta Talasemi, Anti-HLA Antikorları, Kök Hücre Nakli

■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-27

Referans Numarası: 185

İNFAİL OSTEOPETROZİSTE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TÜRKİYE DENEYİMİ

Musa Karakükcü¹, Burcu Akınca², Vedat Uygun³, Funda Tayfun Küpesiz⁴, Başak Adaklı Aksoy⁵, İkbāl Ok Bozkaya⁶, Fatma Demir Yenigürbüz⁷, Gülsün Karasu⁸, Ebru Yılmaz⁹, Barış Malbora⁷, Alphan Küpesiz⁴, Gülay Sezgin⁸, Melek Erdem⁵, Didem Atay⁷, Namık Yaşar Özbek⁶, Seda Öztürkmen³, Alper Özcan¹, Dilek Ece⁷, Elif Güler⁴, Davut Albayrak⁹, Ceyhan Bozkurt⁵, Serhan Küpeli⁸, Arzu Akçay⁷, Akif Yeşilipek³, Veysel Gök¹, Canan Albayrak¹⁰, Elif Ünal Ince¹¹, Sinan Akbayram¹², Özlem Tüfekçi Gürocak¹³, Bülent Antmen¹⁴

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kanka Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi

²Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi, İstanbul

³Medicalpark Antalya Hastanesi, Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi

⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi

⁵Medicalpark Bahçelievler Hastanesi, Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi, İstanbul

⁶Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi

⁷Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi

⁸Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi

⁹Medicalpark Samsun Hastanesi, Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi

¹⁰Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi

¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi

¹²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi

¹³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi

¹⁴Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi, Adana

Giriş ve Amaç: Osteopetrozis (OP), "mermer kemik hastalığı" olarak da bilinen osteoklastik kemik reabsorpsiyonunun azalmasıyla karakterize nadir, kalıtsal metabolik kemik hastalıkları grubunu ifade eder. Osteopetrozisin otozomal dominant formları genellikle yetişkinlikte başlayan ve minimal sakatlık veya semptomlarla giden daha iyi huylu gruptur. Öte yandan otozomal resesif tip bebeklikte ortaya çıkar ve yüksek ölüm oranına yol açan ciddi sağlık sorunlarına neden olur (1). Osteoklastlar osteoblastlar yerine hematopoetik kök hücrelerden geliştiği için intrinsik OP vakalarında hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) tek küratif tedavi seçeneğidir. HKHN yapılma endikasyonu olan OP olgularında HKHN sırasındaki yaş ile tedavi başarısı arasında kuvvetli korelasyon mevcuttur. Nakil reddi veya graft kaybı riski yaşla birlikte artar (2). Bu nedenle OP tanısı doğrulanmış HKHN gecikmeden yapılmalıdır. Çalışmamızda Türkiye'de infanıl OP tanısıyla nakil yapılmış olan hastaların verileri sunulmuştur.

Metod: Çok Merkezli olarak Pediatri Kemik İliği Nakli Merkezleri'nde infanıl OP'ye bağlı olarak hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastaların verileri retrospektif değerlendirildi.

Bulgular: Osteopetrozis tanısıyla takip edilen yaş ortanca değeri 7.5 (1.6-157) ay olan 82 hastaya 95 kök hücre nakli yapıldı. Hastaların 46'sı erkek (%56), 36'sı kız (%44) idi. Genetik analiz yapılabilen 52 hastada en fazla TCIRG1 mutasyonu saptanırken (%63,4) tanı sonrası ortanca 3.9 (0.9-97.5) ay sonra naklin gerçekleştirildiği tespit edildi. Hastalara en fazla akraba dışı vericiden nakil gerçekleştirildi (%35). Kordon kanı dışındaki kök hücre Kaynakları ile ortalama $9.1 (\pm 4.2) \times 10^6/\text{kg}$ CD34 (+) kök hücre infüze edildi. Kordon kanı ile yapılan nekillerde ortalama $4.8 (\pm 1.58) \times 10^5/\text{kg}$ CD34 (+) kök hücre verildi. Myeloid ve trombosit engraftmanları sırasıyla ortanca +16 ve +32. günlerde gerçekleşti. Hazırlama rejimi olarak en fazla tercih edilen protokol busulfan ve fludarabinden oluşuyordu (%40). Hastaların %65'ine seroterapi olarak ATG verildi ve çoğunlukla 30 mg/kg dozu tercih edildi. ATG kullanımı ile graft versus host hastalığı (GVHH) ve graft rejeksiyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. On hastada defibrotid almasına rağmen olmak üzere toplamda 15 hastada venooklüziv hastalık gelişti (%15,7). Akut graft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi (evrel-IV) %18 ve kronik GVHH gelişim oranı %7,3 idi. İstatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte GVHH gelişen hastaların çoğunu akraba dışı nakiller oluştuyordu (p:0.04). Graft rejeksiyonu 13 hastada gözlemlendi (%13,6). Genel sağkalım %60,8 idi.

Sonuç: Osteopetrozis nedeniyle yapılan nakiller, hastaların yaşam kalitesini artırma ve bu zorlu hastalıkla baş etme sürecinde umut verici bir adım olmuştur. Ancak, bu tedavi sürecinin etkinliği ve uzun vadeli sonuçları,

sürekli araştırma ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir alandır. Çok merkezli yapılan çalışmalar ile elde edilen veriler, hasta yaşam kalitesini artırmaya, mortalite ve morbiditenin azalmasına katkıda bulunacaktır.

Anahtar kelimeler: Infanıl Osteopetrozis, hematopoetik kök hücre nakli, çocuk

Kaynaklar

1. Charoenngam N, Nasr A, Shirvani A, Holick MF. Hereditary Metabolic Bone Diseases: A Review of Pathogenesis, Diagnosis and Management. Genes (Basel). 2022 Oct 17;13(10):1880. doi: 10.3390/genes13101880.
2. Schulz A, Moshous D. Hematopoietic stem cell transplantation, a curative approach in infantile osteopetrosis. Bone. 2023 Feb;167:116634. doi: 10.1016/j.bone.2022.116634.

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

SS-28

Referans Numarası: 123

ERİŞKİN ORAK HÜCRE ANEMİSİ HASTALARINDA HAPLOİDENTİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ: İLK KLİNİK SONUÇLAR

Hakan Özdoğu¹, Mahmut Yeral¹, Can Boğa¹, Süheyl Asma², Mutlu Kasar¹, Osman Şahin¹, Cem Kis¹, Duygu Nurdan Avcı¹

¹Başkent Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Ve Hücre Tedavileri Merkezi

²Başkent Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Ve Hücre Tedavileri Merkezi

Yetişkin orak hücre hastalığı (OHH)'nda tedavi seçenekleri genellikle kan transfüzyonları ve ağrı yönetimi ile sınırlı kalmaktadır. Diğer yandan allojenik hematopoietik kök hücre nakli (Allo HKHN), bu hastalar için tam iyileşme olanağı sağlamaktadır. Ancak uygun donör bulunması çoğu zaman önemli bir engel oluşturmaktadır (donör bulunma sıklığı %25). Haploidentik Allo HKHN, uygun bir donör bulamayan hastalar için umut verici bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Bu tedavi seçeneği A merkezimizde erişkin OHH hastalarına yönelik olarak 2023 yılından itibaren uygulanmaya başlanmıştır. Bu bildiri ile hastalarımızda Haploidentik Allo HKHN tedavisinin ön sonuçlarının paylaşılması amaçlanmaktadır.

Merkezimizde, 2013 yılından beri erişkin OHH'na özgün hazırlanan (Flu 150/ Bu 3.2/ ATG 30/Cy 29/ TBI 200cGy (Sirolimus 4/MMF2000 mg/Cy100) nakil protokolü ile 80 hastaya HLA Uyumlu akraba içi dönerden yapılan nakil sonuçlarının (%98) güvenliği olduğu görülmüştür. Olumlu deneyimlerden sonra, literatürde akraba dışı donörlerden yapılan nakil sonuçlarının da yüz güldürücü olmaması nedeniyle, HLA uyumlu donörü olmayan hastalara, güncel veriler ile haploidentik Allo HKHN yapılması konusunda konsey kararı alınmıştır. Nakil işlemi öncesinde hastaların klinik durumu, endikasyonları ve organ fonksiyonları titizlikle değerlendirilmiştir. T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan endikasyon dışı nakil onam alınmıştır. Çalışmamız, HLA uyumlu akraba donörü olmayan 2023-2024 yılları arasında haploidentik kemik iliği nakli yapılan üç erişkin OHH hastalarının ilk klinik sonuçlarını bildirmeyi amaçlamıştır.

Çalışmaya dahil edilen olgularla ilgili veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Nakil sonrası hastaların tamamında belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir.

HLA uyumlu donör için kullanılan hazırlama rejimi ile yapılan Haploidentik Allo HKHN, erişkin OHH hastalarında yüksek başarı oranlarıyla sonuçlanmıştır. Bu sonuçlar, haploidentik naklin, tam uyumlu donör bulunamayan hastalar için etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, graft vs host hastalığı ve enfeksiyonlar gibi komplikasyonların yönetimi, tedavi sürecinin önemli bir parçasıdır.

Erişkin OHH hastalarında Haploidentik Allo HKHN ile ilgili ön veriler umut vericidir. Ancak hastaların uzun süreli yakın takibi sonrası daha yüksek sayıda olgu sonuçları ile desteklemesi literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Erişkin Orak Hücre Hastalığı, Haploidentik Kök Hücre Nakli

Kaynaklar

1. Özdoğu H, Boğa C. Turk Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Sickle Cell Disease: Problems and Solutions. J Haematol. 2015 ;32(3):195-205.
2. Kassim AA, Walters CM, Eapen M, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease NEJM Evid 2025 Mar;4(3):EVID02400192.
3. Ozdogu H, Boga C, Yeral M, et al. Excellent outcomes of allogeneic transplantation from peripheral blood of HLA-matched related donors for adult sickle cell disease with ATLG and posttransplant cyclophosphamide-containing regimen: an update work. Bone Marrow Transplant. 2020 Aug;55(8):1647-165

Tablo 1. Hastalara ait klinik sonuçlar

Hasta No	1	2	3
Trans Tarihi	10/01/2023	30/01/2024	13/09/2024
Tx Hazırlama Rejimi Sırasında Yaş	33	26	21
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Erkek
Hastalık Grubu	Eritrosit Hastalıkları (Hemoglonopatiler)	Eritrosit Hastalıkları (Hemoglonopatiler)	Eritrosit Hastalıkları (Hemoglonopatiler)
Tanı Eki	Orak Hücre Hemoglobin SS	Orak Hücre Hemoglobin Sβ+	Orak Hücre Hemoglobin SS
Evreleme	Orak Hücre/Shenoy/ Yüksek Risk	Orak Hücre/Shenoy/ Yüksek Risk	Orak Hücre/Shenoy/ Yüksek Risk
ECOG / Karnofsky	2/60-70	1/80-90	0/100
Endikasyon Durumu	Medikal tedavilere yantırsız, yüksek riskli (çoklu eklemelerde osteonekroz) SVO (hemaparazi), Nefropati ve moyamoya, sık ağrılı kriz (>4/yıl)	Medikal tedavilere yantırsız, yüksek riskli (avasküler nekroz, sık ağrılı kriz, immunizasyon ve kolestaz) hastalık	Medikal tedavilere yantırsız, yüksek riskli (Açık SVH, Sık vazooklüziv kriz 3/ yıl)
Donor Cinsiyet	Erkek	Kadın	Erkek
Nakil öncesi son hemoglobin	8,8	9,7	9,6
Son hemoglobin değeri	14,7	13,3	11,5
Kan Grubu Uyumu	Uyumlu	RH Uyumuzluk	Majör Uyumsuz
Kök Hücre Kaynağı	Periferik Kök Hücre	Periferik Kök Hücre	Periferik Kök Hücre
Hazırlama Rejimi	SCA MRD (Flu 150/ Bu 3.2/ ATG 30/Cy 29/ TBI 200cGY (Sirolimus 4/MMF 2000 mg/ Cy 100)	SCA MRD (Flu 150/ Bu 3.2/ ATG 30/Cy 29/ TBI 200cGY (Sirolimus 4/MMF 2000 mg/ Cy 100)	SCA MRD (Flu 150/ Bu 3.2/ ATG 30/Cy 29/ TBI 200cGY (Sirolimus 4/MMF 2000 mg/ Cy 100)
Komplikasyonlar	CMV viremi	CMV viremi, BK Viremi	CMV viremi
Nakil Sonrası Geçen Gün	784	399	172
Nakil Sonrası Yıl(OS)	2	1	0
İnfüze edilen MNC (10e8/kg)	3,26	3,91	4,33
İnfüze edilen CD34 (10e6/kg)	8,56	8,02	8
Neutrofil Gün Engraftment (gün)	15	11	17
Trombosit Gün Engraftment (gün)	19	-	-
Akut GVHD	Yok	Yok	Var (22/01/2025)
Akut GVHD Grade(Gluksberg)	Yok	Yok	Grade 2
Kronik GVHD	Yok	Yok	Yok
Graft Kaybı/Kötü Graft Fonksiyonu	Yok	Yok	Yok
Son Hastalık Durumu	Tam Düzeltme	Tam Düzeltme	Tam Düzeltme

■ Myelodisplastik Sendromlar

SS-29

Referans Numarası: 145

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN DÜŞÜK RİSKLİ MYELODİPLASTİK SENDROM TANILI HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Melis Bektas¹, Aslı Çiftçi², Güldane Cengiz Seval¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Muhit Özcan¹, Önder Arslan¹, Taner Demirel¹, Selami Koçak Toprak¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

Giriş: Düşük riskli (LR) myelodisplastik sendromlar (MDS), displazi, düşük kemik iliği blast yüzdesi, sitopeni varlığı ile karakterize edilir. Uluslararası Prognostik Puanlama Sistemi (IPSS-R) çok düşük, düşük, orta riskli hastaları düşük riskli MDS olarak sınıflandırır. Tanı anındaki somatik mutasyonlar yüksek riskli ve düşük riskli MDS'nin ayrımında rol oynar. Eritropoetin reseptör agonistleri, lenalidomid, luspatercept semptomatik sitopenide transfüzyon sıklığını azaltabilir. (2) Hastalar bu tedavilerden uzun süreli yarar görebilir ancak genellikle yüksek riskli MDS'ye ilerler. Pansitopeni varlığı, düzeltilen klinik genellikle hipometile ediciler veya hiposelüler MDS'de ATG ile tedavi edilir. MDS hastalarının %80'i 60 yaş üstündedir.

Sınırlı bir kısmına allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AKHN) yapılabilmekte ve hastaların %25'i 2 yıl içinde kaybedilmektedir.

Amaç: LR-MDS tanılı AKHN yapılan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi

Materyal Metod: 2010-2025 yılları arasında LR-MDS tanısıyla AKHN yapılmış 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanıdaki IPSS-R ve IPSS-M puanları hesaplandı. Tanıdaki MDS tipleri refrakter sitopeni, ring siderblast (RS), hipoplastik şeklinde ayrıldı. Displazi durumu, verici tipi, kan grupları, HLA uyumu, kullanılan hazırlık rejimi, immunsupresif tedavi, verilen kök hücre tipi ve miktarı nakil sonrası GVHD olup olmadığı, nüks, hastalısız sağ kalım, ölenler retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 30 hastanın yaş ortalaması 50.5, cinsiyet %70 erkek, %30 kadın, tanılarına göre %40'ı MDS refrakter sitopeni, %43'ü MDS-RS, %17'si hipoplastik gruptaydı. IPSS-R medyan 3.5, IPSS-M -0.47, CD34 sayısı 6,03x10⁶, kemik iliği selüleritesi %80'di. 2/3'üne ablatif, 1/3'üne indirgenmiş yoğunluklu hazırlık rejimi verildi. HLA uyumu 9/10 olan 7, haplo yapılan 2 hasta vardı. Diğerleri tam uyumluydu. 16'sına kardeşten, 12'sine akraba dışı nakil yapıldı. Nüks olan 2 hasta MDS-RS grubundaydı ancak en uzun sağkalım süresi de bu gruptaydı (medyan 29.9 ay). En kısa yaşam süresi refrakter sitopeni grubundaydı. Ablatif hazırlık rejimi ile indirgenmiş yoğunluklu arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark bulunamadı. 13'üne ATG verilmişti. ATG alan grupta medyan sağkalım 16.3 ay (0.6-115) almayanlarda 6.3 aydı (0.23-154). Displazi derecesi yüksek olan grupta nüks daha fazla bulundu ve GVHD de bu grupta daha fazla görüldü. (p=0.046) ATG kullanımı ile GVHD sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. (p=0.06) IPSS-R ile hastalısız sağ kalım süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ölen hastaların IPSS-R medyan 3.5, IPSS-M -0.47 ve nüks olanların sırasıyla 2, -1.55'ti.

Tartışma: LR-MDS tedavisi, komplikasyonları önlemek ve sitopeni tedavisine odaklanır. Tedavi edilmemiş hastalarda ölüm, enfeksiyonlar (%38), AML'ye dönüşüm (%15) ve kanamaya (%13) bağlıdır. Anemi %80 ile MDS hastalarında en sık görülen sitopenidir. MDS'nin AML'ye dönüşüm riskini belirlemek ve tedaviye yardımcı olmak için mevcut puanlama sistemleri kullanılır. IPSS, karyotip, kemik iliği patlama yüzdesi ve sitopeni sayısına dayanır. 2012'de revize edilen IPSS-R düşük ve yüksek riskli MDS ayrımında kullanılır. (2) TP53, EZH2, ASXL1 tahmin edildenden daha düşük bir hayatta kalma oranı vardır. (1) Bu mutasyonlar son yıllarda IPSS-M puanlama sistemine dahil edilmiştir. Bejar ve arkadaşları çalışmasında EZH2 mutasyonu ile IPSS-R göre hesaplanandan daha kötü prognoza sahipken, SF3B1 mutasyonu daha iyi sağkalım ile ilişkilidir. (3) AKHN tek küratif seçenektir ancak MDS hastalarının çoğu yaş ve komorbiditeleri nedeniyle nakle uygun olmayabilir. Düşük IPSS-R, düşük riskli genetik özellik, derin sitopeni ve yüksek transfüzyon yükü olan hastalar HSCT adaydır. Tanı anında mutasyonların tespiti ile riski daha yüksek olanlar için erken kür şansı olabilir.

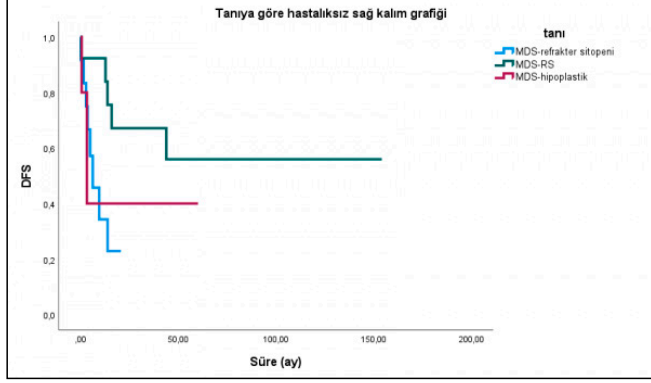
Sonuç: Çalışmamız, AKHN'nin tam uyumlu akraba veya akraba olmayan bir donörle yüksek kür oranına sahip bir tedavi seçeneği olduğunu doğrulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Myelodisplastik Sendrom, Allojenik Hematopoetik Kök hücre nakli, IPSS-R

Kaynaklar

- Novak P et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndrome. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Nov;26(11):2047-2052.
- Carraway HE, Saygin C. Therapy for lower-risk MDS. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):426-433
- Bejar R et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 2011 Jun 30;364(26):2496-506.

Düşük riskli MDS alt tiplerine göre sağ kalım eğrisi



■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

SS-30

Referans Numarası: 173

ERİŞKİN ORAK HÜCRE HASTALIĞI İÇİN ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN 102 OLGUDA NAKİL SONUÇLARIMahmut Yeral¹, Can Boğa¹, Mutlu Kasar¹, Cem Kis¹, Duygu Nurdan Avcı¹, Osman Şahin¹, Nazlı Totik², Hakan Özdoğu¹¹Başkent Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliğinaki Ve Hücre Tedaviler Merkezi²Çukurova Üniversitesi Medikal İstatistik

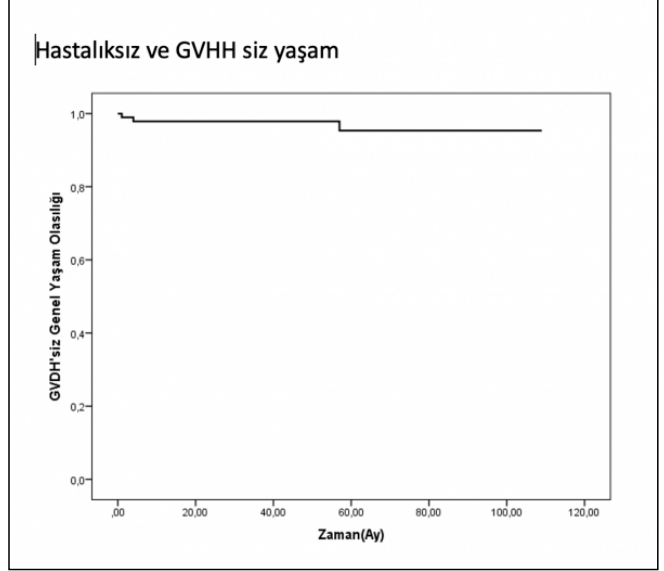
Orak hücre hastalığı (OHH) olan erişkin hastalar, endotel aktivasyonu ve doku hasarı nedeniyle ilaç toksisitesi, yama reddi ve greft versus host hastalığı (GVHH) gibi allojenik hematopoietik kök hücre nakli (Allo-HKHN) komplikasyonlarına karşı oldukça hassastır. Uygun donor bulunmasında güçlük yaşanması tedavi seçeneklerini daha da kısıtlar. Uluslararası kayıt sistemlerinde, 2021 yılına kadar, HLA uyumlu aile içi donörden periferik kan kök hücresi kullanılarak yapılan nakillerin sayısı yalnızca 500 civarındadır. Nakil için ideal hazırlama rejimi bilinmemektedir. Kemoterapi içermeyen rejimlerde greft yetersizliği ve immunosüpresif ilaçların mik kimerizm nedeni ile kesilememesi, kemoterapi içeren rejimlerde ise ferti-lite problemi sorun olmaktadır. Bu çalışmada, Fludarabin, busulfan, anti-T hücreli lenfosit globulin (rATLG) ve düşük doz toplam vücut ışınlaması (TBI) temelli hazırlama rejimi ve GVHH koruma rejimi olarak nakil sonrası siklofosamid içeren üçlü koruma protokolü ile nakile alınan sonuçları bildirilmektedir. Çalışma tek merkezli, kesitsel ve geriye dönük bir kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Eylül 2013 ile Şubat 2025 yılları arasında HLA uyumlu akraba donörlerden Allo-HKHN uygulanan 102 ardışık hasta (ortalama yaş 33,5±8,4 yıl ve medyan yaş 33 (17-45) yıl değerlendirildi. Veriler, Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliğinin akreditasyon organı olan JACIE standartlarını karşılayan elektronik kayıt sistemi PRANA (Monad, Ankara Türkiye) den elde edildi. Veri denetim grubu tarafından doğrulandı. Tüm hastalarda kalıcı olarak greft yerleşti. Tüm hastalarda tam donör kimerizmi (toplam hücre de değerlendirme) 180 gün içinde oluştu. Ortalama takip süresi 44,4±29,4 ay ve medyan takip süresi 39(19,8-69,3) ay idi ve 86 hasta (%84,3) nakil sonrası en az 12 ayı tamamladı. Tüm hastalarda nakilden sonra nüksüz ölüm 5 (%4,9) olguda gelişti. Yüz hasta tam kimerik, iki hasta immune süpresif tedavileri kesilmiş olup mik kimerik olarak takip edilmektedir. Üç hastada III-IV derece akut GVHH (%2,9), 7 hastada yaygın kronik GVHH (%6,8) gelişmiş olup majör komplikasyonlar olmadan kontrol altına alınmıştır. Sonuçta istikrarlı olarak rATLG ve nakil sonrası siklofosamid içeren rejim ile düşük işlem ilişkili ölüm ve akut ve kronik GVHH oranı elde edilmesi (pediatrik hastalara benzer (>%90 hastaliksız yaşam) elde edilmesi cesaret verici bulundu. Bu sonuçlar ile nakil protokolleri ve uzun vadeli sonuçları karşılaştırmak için daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulacaktır.

Anahtar kelimeler: Orak hücre anemisi, Hematopoietik kök hücre nakli,

Tablo 1. Klinik gidiş

	Toplam olgu sayısı/ olay	Aylar (ortalama)
Tüm zaman için (0-120 ay)		
Genel Yaşam- Hastaliksız Yaşam	102/5	110
aGVHD'siz Genel Yaşam- Hastaliksız Yaşam	96/3	105
Transplant zamanından 2 yıl sonrası için (24-120 ay)		
Genel Yaşam- Hastaliksız Yaşam	73/1	115
aGVHD'siz Genel Yaşam- Hastaliksız Yaşam	69/1	107
6 ay içinde aGVHH Grade II-IV	102/3	161 gün
2 yılda kronik GVHH	102/7	-
GVHH. Graft versus host hastalığı		

Figür 1.



■ Aplastik Anemi

SS-31

Referans Numarası: 162

APLASTİK ANEMİDE AKRABA DIŞI VE HAPLOİDENTİK VERİCİDEN ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL SONUÇLARIAйда Güneş¹, Tarık Onur Tiryaki², Ebru Kılıç Güneş³, Burcu Tufan Taş⁴, Nur Soyer¹, İpek Yönel Hindilerden², Meltem Ayılı³, Filiz Yural¹¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Ağır Aplastik anemide (AAA) HLA uyumlu kardeş donörden allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) genç hastalarda standart tedavi yaklaşımıdır. Ancak uygun kardeş donörü olmayan ve immunosüpresif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda akraba dışı verici (ADV) veya haploidentik donörlerden nakil sık kullanılmaktadır. Bu çalışmada AA'de tam uyumlu veya tek lokusta uyumsuzluğu olan akraba dışı ve haploidentik donör ile AHKHN tedavi sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2015-2024 arası akraba dışı veya haploidentik verici ile allojenik kök hücre nakli yapılan 17 hasta dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 17 hastanın medyan yaşı 25 (5,8-51 yıl), 12 hasta erkek, 5 hasta kadındı. Edinsel AA tanılı 14 hastanın 13'ü daha önce immunosüpresif tedavi almış ve yanıtıydı. Hastaların demografik özellikleri ve AHKHN tedavi sonuçları Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir. HLA tek lokus uyumsuz beş donörden dördü HLA-A, biri HLA-B uyumsuz idi. 9/10 HLA uyumsuz nakillerin üçünde -1. günde TBI (1x2 Gy), haploidentik tek nakilde TBI (1x2 Gy, 3 gün) hazırlık rejiminde kullanıldı. Tüm hastaların hazırlık rejim protokolünde ATG kullanıldı. Tam uyumlu ADV'den nakil olan bir hasta ve haploidentik nakil olan bir hastada post-transplant siklofosamid kullanılmıştır. Tam uyumlu ADV'den nakil olan bir hasta nakil sonrası 17. günde fungal enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Nötrofil engraftmanı medyan 21,5 (12-34)'inci günde gerçekleşmiştir. Trombosit engraftmanı medyan 27 (7-65)'inci günde gerçekleşmiştir. Trombosit

engraftmanı olmayan bir hastada gelişen graft yetmezliği nedeniyle ikinci nakil yapılmıştır. Tam yanıtla olarak izlenmektedir. Diğer hasta ise nakil sonrası 7. ayda fungal enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Grade 1 diğerinde Grade 3 olmak üzere iki hastada akut GVHH (aGVHH) görüldü. Grade 3 aGVHH olan hastanın bulguları tedavi ile kontrol altına alınmış ve tam yanıtla izlenmektedir. Grade 1 aGVHH gelişen hasta ise tam uyumlu ADV'den post-transplant siklofosfamid ile nakil olmuş ve sonrasında grade 4 kronik GVHH ve mukor enfeksiyonu nedeniyle 8. ayda kaybedilmiştir. Biri aGVHH sonrası kronik GVHH (kGVHH) gelişen hasta olmak üzere toplam 3 hastada kronik GVHH görüldü. Kronik GVHH (kGVHH) gelişen hastalardan biri mukor nedeniyle bir diğeri ise nakil sonrası 26. ayında endokardit nedeniyle kaybedilmiştir. Hasta grubumuzda graft yetmezliği altı hastada saptanmıştır ve bir hastaya ikinci nakil tedavisi uygulanmıştır. HLA 9/10 uyumlu donör ile nakil olan beş hasta mevcuttu ve dört hasta tam yanıtla (Grade 3 aGVHH bir hasta ve ılımlı kGVHH bir hasta) izlenirken bir hastada graft yetmezliği gelişmiştir. Nakil sonrası genel sağkalım medyan 33,3 (0,6-106) aydır. Nakil tedavisinin birinci yılında dört hasta fungal enfeksiyon, bir hasta COVID-19 nedeniyle, bir hasta ise 26.ayda endokardit nedeniyle vefat etmiştir. On bir hasta tam yanıtla halen izlenmektedir.

Sonuç: Çalışmamızda nakil başarısını etkileyen faktörler, graft yetmezliği ve fungal enfeksiyonlardı. AAA hastalarda ADV veya haploidentik donörden kök hücre nakil başarısının değerlendirilmesi için daha geniş hasta sayısına sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç olsa da özellikle nakil tedavisindeki gelişmeler göz önüne alındığında kardeş tam uyumlu donörü olmayan hastalarda daha erken basamaklarda ADV veya haploidentik donörden kök hücre nakli tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: kemik iliği yetmezliği, transplantasyon

Kaynaklar

1. Andrea Bacigalupo, Gerard Socié, Rose Marie Hamladji et al. . Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. Haematologica 2015;100(5):696-702; <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.115345>.
2. Juan Montoro, Dirk-Jan Eikema, Joe Tuffnell et al. Alternative donor transplantation for severe aplastic anemia: a comparative study of the SAAWP EBMT. Blood 2024; 144 (3): 323–333. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2024024173>
3. Amy E. DeZern, Marianna Zahurak, Heather J. Symons et al. Alternative donor BMT with posttransplant cyclophosphamide as initial therapy for acquired severe aplastic anemia. Blood 2023; 141 (25): 3031–3038. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2023020435>

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve AHKHN tedavi verileri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
AA	Edinsel	14	82,4
	Konjenital (FA:2, SRP 72 gen:1)	3	17,6
AA hastalık ağırlığı	Ağır olmayan AA	2	11,7
	Ağır AA	11	64,7
	Çok Ağır AA	4	23,5
Cinsiyet	Kadın	5	29,4
	Erkek	12	70,6
HLA uyum	10/10	11	64,7
	9/10 (HLA A uyumsuz:4, HLA B uyumsuz:1)	5	29,4
	Haploidentik	1	5,9
Nakil öncesi tedaviler	ATG+CsA	10	52,9
	ATG+CsA+Eltrombopag	3	17,6
	Oksimetolon	4	23,5
	Tedavisiz	4	23,5
Kök Hücre Kaynağı	Kemik iliği	5	11,8
	Periferik kan	12	88,2
Hazırlık Rejimleri	Cy-ATG	2	11,8
	Flu-Cy	11	64,7
	Flu-Cy-TBI	4	23,5
GVHH profilaksi	ATG+CsA+Mtx	15	88,2
	PostCy+CsA	1	5,9
	ATG+CsA+MMF	1	5,9
Mukozit	Grade 2	5	29,4
	Grade 3	2	11,7
	Grade 4	1	5,9
Enfeksiyon	Fungal	4	23,5
	CMV	3	17,6
	BKV	1	5,9

Tablo 2. Nakil Tedavisi Sonuçları

AHKHN tedavisine toplam yanıt	%70,6
Tam yanıt	%85,7
Kısmi yanıt	%14,3
Akut GVHH	%17,6
Kronik GVHH	%11,7
Graft yetmezliği	%37,5
Nötrofil Engraftmanı (gün, medyan) (aralık)	21,5 (12-34)
Trombosit Engraftmanı (gün, medyan) (aralık)	27 (7-65)
Tanıdan transplanta kadar geçen süre (ay, medyan)	36,8 (3-144)
Genel sağkalım (ay, medyan) (aralık)	33,3 (0,6-106)

AKRABA KÖK HÜCRE DONÖRLERİNDE ÜST YAŞ SINIRI KAÇ OLMALI? 60 MI 70 Mİ?

Gülkan Özkan^{1,13}, Sezgin Pepeler^{2,13}, Nazlı Totik^{3,13}, Şeyma Yıldız^{4,13}, İpek Yönel Hindilerden^{5,13}, Merve Savaş^{4,13}, Tarık Onur Tiryaki^{5,13}, Duygu Nurdan Avcı^{6,13}, Deniz Gören^{8,13}, Elif İnce^{7,13}, Zübeyde Nur Kurt^{4,13}, Tuğrul Elverdi^{9,13}, Meliha Nalçacı^{5,13}, Mutlu Kasar^{6,13}, Emine Tülay Özçelik^{6,13}, Hasan Çakmalı^{7,13}, Deniz Özmen İbiş^{9,13}, Emel Gürkan^{11,13}, Ali Doğan^{12,13}, Mutlu Arat^{1,13}, Hasan Atilla Özkan^{10,13}

¹Memorial Şişli Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

²Bilkent Ankara Şehir Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

⁵İstanbul Tıp Fakültesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

⁶Adana Başkent Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

⁷Ankara Tıp Fakültesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi

⁸Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

⁹Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

¹⁰Bau Göztepe Medikal Park Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

¹¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

¹²Van Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

¹³Stem Cell Transplantation Academia Research Team (scart)

Giriş: Allogeneik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN) birçok hematolojik malignite ve malign olmayan bazı hastalıklar için tek küratif tedavi seçeneğidir. Kök hücre kaynağı tek yumurta ikizi, kardeş, akraba ya da akraba dışı bir donörden alınan kemik iliği, periferik kan veya kordon kanı olabilir. HLA tam uyumlu, tek lokus uyumsuz veya haploidentik olabilir. Akraba dışı donörlerin seçimine ilişkin kriterler birçok ulusal ve uluslararası otoriteler tarafından oluşturulan kılavuzlar kapsamında belirlenmiştir. Fakat akraba donör seçimi için özellikle yaş sınırında standardizasyon olmadığı için mevcut çalışmamız donör üst yaş sınırını belirleyebilmek amacıyla tasarlanmıştır.

Metot: 2019-2024 yılları arasında 9 farklı kemik iliği nakil merkezinde (8 erişkin ve 1 pediatrik kemik iliği nakil merkezi) akraba alıcısına gönüllü kök hücre bağıışı yapmış toplam 309 donörün verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Donörlerin demografik verileri, mobilizasyon ajanı ilişkili yan etkiler, donasyon öncesi ve üründeki CD34 değerleri dahil geriye dönük bilgiler donörlerin dosyalarından elde edildi. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

Bulgular: Ortalama donör yaşı 48,2±14,5 ve medyan yaşı 50,7(36,8-61,3) idi. Ortalama takip süresi 36,5±40,1 aydı. Vücut kitle indeksi medyanı 27,8(24,4-30,5) idi. Alıcının tanısı en sık AML 141(%45,6), ALL 47(%15,2) idi. Yakınlık dereceleri incelendiğinde en sık kardeş 255(%82,5) verici olduğu görüldü. Ek hastalığı olan 55 (%17,8) birey arasında en sık görülen ek hastalıklar HT 11 (%3,6), DM 9 (%2,9) ve DM+HT 7 (%2,3) idi. Kemik iliği değerlendirmesi 1(%0,3), ileri karıdyak değerlendirme 16 (%5,2), ileri pulmoner değerlendirme 11 (%3,6), ileri kardiyak ve pulmoner değerlendirme 20 (%6,5) donörde ileri inceleme olarak istenmişti. Donörlerin 288 (%93,2)'inde periferik kan kaynaklı kök hücre kullanılmış, periferik kan kaynaklı donörlerin 85(29,5)'ine kateter uygulanmıştı. Bu donörlerin 8(9,6)'inde kateter ilişkili komplikasyon oluşmuş ve en sık komplikasyonun ağırlığı 6 (%75,0) idi. En sık kullanılan mobilizasyon ajanı Filgrastim 279(%96,9) idi. Filgrastim 132 (%45,8) donörde ikiye bölünmüş dozda uygulanmıştı. %2,1 oranında plerixafor kullanılmıştı. %12,5 oranında grade 1 iskelet sistemi ağrısı görülmüştü. Medyan aferez işlem sayısı 1(1-2) Donörlerin takibinde malignite gelişimi olmayıp, ölüm işlem ilişkiz tek donörde olmuştu. 1. yıl kontrol hemograma sadece 95 (%33,0) donörde ulaşılabilirdi.

Yaş grupları 55 yaş ve altı, 55 üzeri-65 yaş arası ve 65 yaş üzeri olarak değerlendirildiğinde; bu yaş gruplarında kateter uygulaması ve kateter komplikasyon dağılımları arasında fark tespit edilmedi (sırasıyla p=0,171, p=0,335). 65 yaş üstü donörlerde diğer gruplara göre ek hastalık daha az oranda idi (sırasıyla %14,5 %36,4, %49,1 ve p=0,001). Yaşlar arası plerixafor kullanımında fark bulunmadı (p=0,209). 55 yaş altı grupta GCSF ilişkili yan etki oranları anlamlı olarak daha azdı (p<0,001). Grade 2 iskelet sistemi ağrısı 55 yaş altı grupta , 55-65 yaş grubuna göre anlamlı olarak daha azdı (p<0,001). 55 yaş altı donörlerde 55-65 yaş arası ve 65 yaş üzeri gruba göre anlamlı fazla CD34/donör kg elde edilmişti (sırasıyla 7,3±3,3;5,7±2,6; 5,2±2,5 , p<0,001). Kemik iliği donörlerinin (n=21) yaş ortalaması 38,9±9

(min -max : 25-61) idi. Elde edilen CD34/kg ortalaması 4,6±3,3 ve medyanı 3,3(2,5-6,1) idi. Gruplar arasında elde edilen kök hücre miktarı farksız bulundu(p=0,439)

Sonuç: İleri yaş periferik kaynaklı kök hücre donörlerinde donasyon işleminin güvenli olduğu görüldü de GCSF ilişkili yan etkilerin ve iskelet sistemi ağrısının daha fazla olduğu mevcut çalışmamızda gösterildi. Ayrıca ileri yaşı daha az mobilizasyonla ilişkili olduğu gösterildi. Çalışmamızın çok merkezli olması ve retrospektif tasarımı nedeniyle kısıtlılıkları var olup ve prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Akraba donör, kök hücre, allogeneik kök hücre nakli

YAŞLI SAĞLIKLI DONÖRLERDE GCSF İLE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRELERİN MOBİLİZASYONU: YAŞA GÖRE GÜVENLİK VE ETKİNLİK

Duygu Nurdan Avcı, Cem Kis, Mahmut Yeral

Başkent Üniversitesi Adana Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Akraba dışı donörler için tanımlanmış bir üst yaş sınırı vardır ve yaşlı donörler dışlanmaktadır. TÜRKÖK için üst yaş sınırı 50 yaş iken bazı ülkelerde ise 60 yaş ya da 65 yaş üstü olanlar geriatrik donör olarak kabul edilebilmektedir. Çalışmamızda 55 yaş üzeri donörlerin üç gruba ayrılarak (55 -59 yaş , 60-64 yaş ve 65 yaş ve üzeri) gruplar arası işlem ve aferez ilişkili komplikasyonlar , aferez sayısı , toplanabilen kök hücre miktarı, ikinci donasyon ihtiyacı ve infüze edilen kök hücrenin invivo etkisinde ve engraftman kinetiğinde farklılıklar olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Metot: Retrospektif, kesitsel tek merkezli olarak dizayn edilen çalışmamızda Şubat 2018 ile Şubat 2025 arasında çalışma kriterlerine uyan ,allogeneik PKHN için donasyonu uygun görülen HLA tam uyumlu akraba vericiler alınmıştır.55 yaş altı olanlar çalışmadan dışlandı. Donörler 55-59 (Grup 1), 60-64 (Grup 2) , 65 yaş ve üzeri (Grup 3) olacak şekilde üç yaş grubuna ayrıldı.Çalışmaya yaş gruplarına göre aferez işlem ilişkili komplikasyonlar, G-CSF'in 4. Gün periferdeki CD34 sayısı, aferez işlem gün sayısı , toplanan üründeki CD34 kök hücre miktarı , hasta nötrofil ve trombosit engraftman zamanları ile yaş grupları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.Gruplar arasında istatistiksel önemi olan değişkenler çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Şubat 2018 ile Şubat 2025 arasında çalışma kriterlerine uyan, allogeneik PKHN için donasyonu uygun görülen HLA tam uyumlu akraba 49 verici çalışmaya dahil edildi. Donörlerin %26,5 kadın, % 73,5 erkek idi. 55-59 (Grup 1) de 20 (%40,8), 60-64 (Grup 2)'de 20 (%40,8) , 65 yaş üstü (Grup 3)'de 9 (%18,3) donör vardı. Alıcı hastaların tanıları donör yaş gruplarına göre analiz edildi (tablo 1). İleri yaş donörler komorbiditelerine göre değerlendirildi. 65 yaş üstü donörlerin ileri inceleme gerektirecek komorbidite oranları diğer yaş grubuna göre daha yüksekti (p=0,004). Kök hücre mobilizasyonu için kateter ihtiyacı ve olası kateter komplikasyonu açısından yaş grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Gruplar arası periferik CD 34 sayımı yaş grubu 60 yaşın üzerinde olan hastalarda anlamlı olarak düşük bulundu (p:0.004) grafik 1. GCSF ve işlem ilişkili yan etkiler gruplar arası benzerdi. Hedef CD34 + kök hücre sayısına ulaşım için gereken aferez işlem sayısı grup 1 de ortalama 1, grup 2'de ortalama 2 , grup 3 için ortalama 1 idi (p:0.098). Her üç grupta da toplam CD34 hücre miktarı (10⁶/KG) gruplar arasında farklı bulunmadı (Tablo3). Zayıf mobilizasyon tanımına uyacak grup 1 , grup 2 ve grup 3 te sırası ile. 1 (%5) , 8 (%40) ve 3 (%33,3) donör mevcuttu. İkinci gün donasyon açısından değerlendirildiğinde grup 2 de daha fazla olduğu tespit edildi 7 (%35). Bu donörlerin alıcıları incelendiğinde hastalık nüksü nedeni ile ikinci donasyon ihtiyacı olduğu belirlendi. Yaş grupları arasında nötrofil ve trombosit engraftman zamanlarında anlamlı fark bulunmadı.

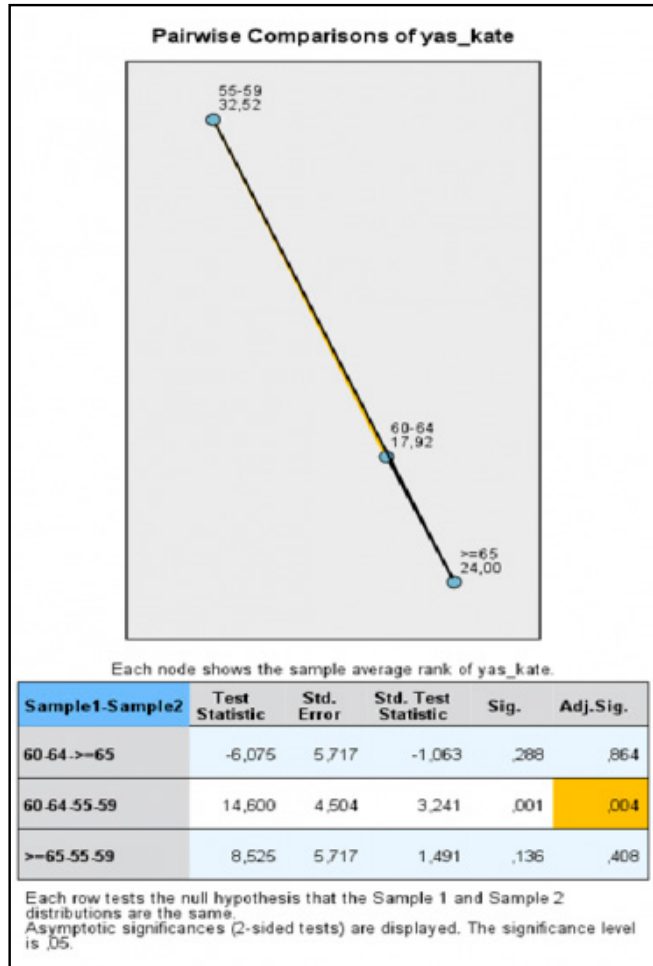
Tartışma: Çalışmamızda ileri yaş donörlerde mobilizasyonun güvenli olduğunu, hedef CD34 sayısına ulaşıldığını ve , donör yaşının engraftman süresi üzerine bir etkisi olmadığını gördük.İleri yaş hastaların donörleride yaşlı kardeşleri olabileceği sonucu çıkar [4]. PBSC mobilizasyonu, 50 yaş ve üzeri yaşlı HD'lerde ve >60 yaş donörlerde PBSC mobilizasyonunun güvenli ve etkinliği hakkında çok az veri mevcuttur(6,7). Çalışmamızda ileri yaş donörlerin güvenli olduğu ve komplikasyonlar açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığını tesbit ettik. Çalışmamızda 60 yaş ve üzeri donörlerde komorbiditeler nedeni ile ek değerlendirilme ihtiyacının daha

fazla olduğunu saptandı. Periferik CD 34 miktarı 60 yaş üstünde anlamlı olarak daha düşük iken, aferez işlem sayısı ve toplanan üründeki CD 34 miktarından anlamlı fark saptanmadı. İkinci donasyon ihtiyacı 60 yaş üstünde daha fazla idi. Sadece sayının değil CD34 + kökhücre kalitesinin engraftman kinetiği üzerindeki etkisi iyi bilinmektedir.

Anahtar kelimeler: ileri yaş donör, kök hücre mobilizasyonu

Kaynaklar

1. Suitability Criteria for Adult Related Donors: A Consensus Statement from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Standing Committee on Donor Issues
2. Efficacy and Safety of Peripheral Blood Stem Cell Collection in Elderly Donors; Does Age Interfere?
3. Older Age But Not Donor Health Impairs Allogeneic Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Peripheral Blood Stem Cell Mobilization
4. Age does not matter: Mobilization and harvesting are safe and effective for elderly allogeneic peripheral hematopoietic stem cell donors Serkan Ocakci ocakciserkan@gmail.com · Selda Kahraman · Seckin Cagiran Affiliations & NotesArticle Info
5. The impact of the age of HLA-identical siblings on mobilization and collection of PBSCs for allogeneic hematopoietic cell transplantation H K Al-Ali 1, M Bourgeois, R Kahl, E Edel, S Leiblein, W Poenisch, N Basara, T Lange, D Niederwieser
7. Mobilization of Hematopoietic Stem Cells with Lenograstim in Healthy Donors: Efficacy and Safety Analysis According to Donor Age Martino, Massimo et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation, Volume 21, Issue 5, 881 – 888
8. Mobilization of Hematopoietic Stem Cells with Lenograstim in Healthy Donors: Efficacy and Safety Analysis According to Donor Age Martino, Massimo et al. Biology of Blood and Marrow Transplantation, Volume 21, Issue 5, 881 - 888



Grafik 1. Periferik C34 miktarının yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 3. Ortalama CD34 cell 10⁶/KG

CD34 cell 10 ⁶ /KG	
Mean	7,501
Median	7,485
Std. Deviation	2,5267
Minimum	3,1
Maximum	13,7
N Valid	20
N	
Mean	7,175
Median	7,375
Std. Deviation	3,5684
Minimum	2,4
Maximum	14,6
N Valid	9
N	
Mean	5,962
Median	6,270
Std. Deviation	2,0931
Minimum	2,1
Maximum	8,1

Tablo 1. Alıcı tanılarının yaş grubuna göre dağılımı

Hastaların tanıları	55-59y	60-64 y	>65 y
AML	8 (%40)	13 (%65)	6 (%66,7)
ALL	4 (%20)	1 (%5)	0 (%0)
MDS	3 (%15)	1 (%5)	1 (%11)
NHL	0 (%0)	1 (%5)	0 (%0)
HL	0 (%0)	1 (%5)	0 (%0)
Miyelofibrozis	1 (%5)	2 (%10)	0 (%0)
MM	4 (%20)	1 (%5)	1 (%11,1)
AA	0 (%0)	0 (%0)	1 (%11,1)

Tablo 2. Donör yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Cins	55-59y	60-64 y	>65y	Total
Kadın	5 (%25)	7 (%35)	1 (%11,1)	13
Erkek	15 (%75)	13 (%65)	8 (%88,9)	36

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-34

Referans Numarası: 166

ERİŞKİN ORAK HÜCRE HASTALARINDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI YAKLAŞIK 10. YILDA SAĞLIK DURUMU VE YAŞAM KALİTESİ

Çan Boğa¹, Mahmut Yeral¹, Suheyl Asma¹, Mutlu Kasar¹, Nazlı Totik², Cem Kis¹, İlknur Kozanoğlu³, Hakan Özdoğu¹

¹Başkent Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana Erşkin Kemik İliği Nakli Ve Hücre Tedaviler Merkezi

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı

³Acıbadem Labcell Laboratuvarı, İstanbul

Erşkin orak hücre hastaları (OHH) organ ve doku hasarı gelişen hastalar grubunu temsil ettiklerinden allojenik hematopoietik kök hücre nakli (Allo-HKHN) sürecinde komplikasyon gelişimine duyarlıdır. Güncel protokoller ile hastalarda %90' üzerinde kür sağlanabilmektedir. Literatürde HLA uyumlu aile içi donörden periferik kan kök hücre kullanılarak

yapılan nakillerin sayısı 500'ün altındadır. Çalışmaların çoğunda nakil gidiş parametreleri, 2 yıl ile sınırlı olarak bildirilmektedir. Daha uzun süreli yaşayan olgularda nakil sürecinin nasıl ilerlediği açık değildir. Bu çalışmada, nakil sonrası yaklaşık 10 yıl sonra sağlık durumu ve yaşam kalitesi değerlendirildi. Çalışma, tek merkezli, geriye dönük ve kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Olgular OHH için geliştirilen ve takip edilebilirliği sağlayan PRANA Elektronik Sağlık Bilgi Yönetim Sistemine (Monad, Ankara, Türkiye) kayıtlı olgular arasından seçildi. Eylül 2013 ile Şubat 2025 yılları arasında Allo-HKHN yapılan toplam 102 olgu arasında düzenli takip süresi 9 yılı geçen 6'sı kadın olmak üzere 14 olgu değerlendirildi. Olguların ortalama takip süresi $9,1 \pm 0,9$ yıl ve medyan (IQR25-75) takip süresi 8,9 (8,6-9,5) yıl olarak tespit edildi. Hastaların hepsi Flu/ Bu / ATG /Cy / TBI 200 (Sirolimus 4/MMF2000 mg/Cy100) nakil protokolü aldı ve BASCARE hasta bakımı geliştirme programı uygulandı. Hastaların güncel medikal kayıtları elektronik sistemden, yaşam kalitelerine yönelik SF-36 ya ait başlıklar nakil öncesi ve 1. yılda yüz yüze görüşmelerde, güncel durum bilgileri ise telefon görüşmeleri ile hastalardan elde edildi. Nakilden sonra hiçbir hastada ağırlı kriz bildirilmedi. Hastaneye yatış, narkotik ilaç ve kan nakli ihtiyacı olmadı. Hastaların ortalama hemoglobin değerleri $14,7 \pm 1,6$ g/dl, ortalama hemoglobin S konsantrasyonu taşıyıcı olmayan donörden nakil yapılanlar %96 ve taşıyıcı donörden yapılanlarda %57'nin altına inmedi (normal değerler). Hiçbir hastada kimerizm kaybı ve greft reddi olmadı. Nakil öncesi proteinüri olan bir hastada renal fonksiyon bozukluğu ilerledi. Diğer hastalarda OHH spesifik organ hasarları korundu.

SF-36 ölçeğinde fiziksel fonksiyon, sağlık nedeni ile rol kısıtlaması, sosyal durum, bedensel ağrı ve genel sağlık başlıklarında yaklaşık 10 yılda, nakil öncesine göre önemli olarak iyileşti (sırasıyla $p = 0,043$, $p = 0,001$, $p = 0,005$, $p = 0,018$ ve $p = 0,001$). Nakil sonrası yaklaşık 10 yıl sonra, hastaların 13 (%93)'ünün aktif olarak bir işte çalıştığı, evli olan 8 hastanın 3 (%37,5)'ünün (bir erkek ve bir kadının spontan olmak üzere) çocuğu olduğu, 8 (%57)'inin spor yapabildiği, 1 (%7)'i dışında kronik ek bir hastalığı gelişmediği ve hastane yatış durumu olmadığı, 2 (%14)'sinin ruhsal gerginlik için bir değerlendirme ihtiyacı olduğu öğrenildi. Sonuç olarak, erişkin Allo HKHN ile kür şansı bulan OHH hastalarında nakilden yaklaşık 10 yıl sonra organ hasarından korunma ve yaşam kalitesinin düzeltilmesi bakımından avantaj sağlandığı tespit edilmiştir. Bu bulgular ileri çalışmalar için kar/ zarar oranının belirlenmesine yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Sickle cell disease, hematopoietik kök hücre nakli, yaşam kalitesi

Kaynaklar

1. Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nouraei M, et al. Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe. *Haematologica*. 2017;102:626–36.
2. Karacaoglu PK, Asma S, Korur A, Solmaz S, Buyukurt NT, Gereklioglu C, et al. East Mediterranean region sickle cell disease mortality trial: retrospective multicenter cohort analysis of 735 patients. *Ann Hematol*. 2016;95:993–1000.
3. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017;129:1548–56.
4. Özdoğu H, Boğa C. Hematopoietic stem cell transplantation in adult sickle cell disease: problems and solutions. *Türk J Hematol*. 2015;32:195–205.
5. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Derg*. 1999;12:102–6.
6. Ware JE, Kosinski M, Keller S. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual. Health Assessment Lab; 1994.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-35

Referans Numarası: 119

ALLOJENEİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN AKUT LÖSEMİ HASTALARININ UZUN DÖNEM TAKİBİNDE GEÇ ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ: 10 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Müge Şahin¹, Fazıl Çağrı Hunutlu², Vildan Özkocaman², Fahir Özkalemkaş²

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi; İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi; İç Hastalıkları Anabilim Dalı; Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonundan (AHKHT) 100 gün sonra meydana gelen tüm olaylar geç etki olarak tanımlanmaktadır. Bunlar zamana göre 3 ay-2 yıl arası gecikmiş, 2-10 yıl arası geç, 10 yıldan sonrası uzun çok geç etki olarak ayrılabilir. Çalışmamız, akut lösemi nedeniyle AHKHT yapılan hastalarda geç etkilerin

merkezimizdeki sıklığı, sistemlere etkisi ve risk faktörlerinin belirlenmesini amaçlamıştır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde Haziran 2011–Mart 2021 tarihleri arasında akut lösemi tanısı ile AHKHT yapılan; en az 100 günlük takibi olan 125 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızdaki 125 hastanın demografik ve nakil ile ilgili bilgileri Tablo-1'de verilmiştir. Hastaların naklin 100. Gününden sonraki ortalama takip süresi 19 ay (0-147) olarak hesaplandı. Hastaların %96,8'inde (n=121) en az bir geç etki gelişti. Geç etki olarak hastaların %65,6'sında endokrin, %60,8'inde karaciğer-gastrointestinal, %43,2'sinde solunum, %39,2'sinde cilt, %33,6'sında immün, %32,8'inde göz, %24,8'inde sinir, %24'ünde ürogenital, %16'sında kas-iskelet sistemiyle ilgili en az bir geç etki geliştiği izlendi. Geç etkiler enfeksiyöz ve non enfeksiyöz geç etkiler olarak gruplandırıldığında hastaların %60'ında (n=75) enfeksiyöz, %95,2'sinde (n=119) non enfeksiyöz en az bir geç etki gözlemlendi.

Çalışma kohortunda endokrinolojik geç etkilerin görülme sıklığı sırasıyla %47,2 (n=59) hipertrigliceridemi, %17,6 (n=22) hipogonadizm, %12,8 (n=16) DM, %7,2 (n=9) tiroid disfonksiyonu olduğu saptandı. Kronik graft versus hot hastalığı (GVHD) gelişen hastalarda DM daha yüksek oranda görüldüğü saptandı ($p=0,037$). Nakil öncesi menapozda olan hastalar gonadal yetmezlik değerlendirilmesinden çıkarıldı. Hipogonadizm gelişen popülasyonun yaş ortalaması daha genç idi ($p=0,02$). Hipogonadizm gelişiminin kadınlarda daha sık olduğu görüldü ($p<0,001$). Solunum sistemi ile ilgili geç etkiler açısından hastaların %42,4'ünde (n=53) pnömoni, %14,4 'ünde (n=18) bronşiolitis obliterans geliştiği saptandı. Cilt ile ilgili geç etkilerde hastaların %26,4'ünde (n=33) cilt GVHD, %16,8'inde (n=21) zona, %2,4'ünde (n=3) vitiligo geliştiği izlendi. TBI kullanılan hastalarda cilt GVHD izlenme oranı daha düşük olduğu görüldü ($p=0,032$). Ürogenital sistem ile ilgili geç etkilerde en sık %10,4 (n=13) ile proteinüri olduğu görüldü. Hastaların %11,2'sinde (n=14) depresyon, %6,4'ünde (n=8) anksiyete geliştiği saptandı.

Hastaların %70,4'ünde (n=88) geç etki olarak kronik GVHD görüldü. Kronik GVHD gelişen 88 hastanın %45,5'inde (n=40) kuru göz, %20,5'inde (n=18) bronşiolitis obliterans (BO), %19,3'ünde (n=17) GIS GVHD, %37,5'inde (n=33) cilt GVHD gelişti. Kronik GVHD gelişimi ile risk faktörlerin ilişkisi Tablo-2'de gösterilmiştir.

Çalışmadaki hastaların geç dönem takiplerde %24,8'inde (n=31) nüks geliştiği, %75,2'sinin (n=94) remisyonda takip edildiği saptandı. Kronik GVHD gelişen hastalarda daha düşük nüks oranı gözlemlendi ($p<0,001$). Hastaların takiplerinde %51,2'sinin (n=64) eksitus olduğu, %48,8'nin (n=61) yaşadığı tespit edildi. Median sağkalım süresi 53 ay olarak hesaplandı.

Tartışma: Nakil hazırlık rejimlerinin ve nakil sonrası uygulanan immün-süpresif tedavilerin gelişmesiyle sağkalım süreleri artmıştır. Ancak uzun vadede AHKHT'nun komplikasyonlarına ilişkin bilgiler heterojendir. Günümüzde geç etkilerin erken tanı ve tedavisinin önemi giderek artmaktadır. Hastaların nakil öncesi/ nakil hazırlık/ nakil sonrası aldığı tedavi rejimlerine göre risk durumlarının belirlenmesi ve geç etkilerin yakın izlenmesi, morbiditelerin anlatılması ve yaşam kalitesinin artırılması bakımından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Allojeneik kök hücre transplantasyonu, geç etkiler, kronik GVHD

Kaynaklar

1. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: An update. *Blood Cancer J* 2011;1(4):1-5.
2. Kanagasundram S, Amini F. Late complications of allogeneic stem cells transplantation in leukaemia. *Tissue Eng Regen Med* 2019;16(1):1-9.
3. Güemes M, Martín-Rivada Á, Bascuas Arribas M et al. Endocrine sequelae in 157 pediatric survivors of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *J Endocr Soc* 2023;7(2):1-9.
4. de Kloet LC, Bense JE, van der Stoep MYEC et al. Late endocrine effects after hematopoietic stem cell transplantation in children with nonmalignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2022;57(10):1564-72.
5. Grønvald BL, Ali MM, Myklebust TÅ, et al. Allogeneic stem cell transplant recipients surviving at least 2 years without relapse: outcome and risk factors. *eJHaem* 2024;5(1):117-24.

Tablo 1. Demografik ve nakil ile ilgili bulgular

Nakil yaşı		41±12
Boy (cm)		168±9
Kilo (kg)		75 (40-73)
Adj. VYA (m ²)		1,78±0,18
BKİ (kg/m ²)		26,5 (15,6-25,5)
Komorbidite	Var	37 (%29,6)
	Yok	88 (%70,4)
Tanı	AML	80 (%64)
	ALL	45 (%36)
Sitogenetik risk	iyi risk	8 (%6,4)
	orta risk	96 (%76,8)
	kötü risk	21 (%16,8)
Aldığı basamak tedavi sayısı	1	98 (%78,4)
	>1	27 (%21,6)
Kranial/lokal RT	var	9 (%7,2)
	yok	116 (%92,8)
Nakil rejimi	BU-CY	103 (%82,4)
	VP16-CY-TBI	20 (%16,0)
	FLU-CY-ATG	1 (%0,8)
	Flamsa	1 (%0,8)
TBI	var	21 (%16,8)
	yok	104 (%83,2)
CD34+ hücre sayısı (x 10 ⁶ hücre/kg)		5,9 (2,8-10,4)
Donör/Alıcı cinsiyet	erkek>erkek	38 (%30,4)
	erkek>kadın	23 (%18,4)
	kadın>kadın	28 (%22,4)
	kadın>erkek	36 (%28,8)
ABO kan grup uyumu	major uyumsuz	15 (%12,0)
	minör uyumsuz	23 (%18,4)
	karşılıklı uyumsuz	6 (%4,8)
	uyumlu	81 (%64,8)
Nötropeniden çıkış (gün)		24±5
Neu 500 engrafman (gün)		17 (10-34)
Plt 50 bin engrafman (gün)		16 (9-79)
Kimerizm kaybı	var	10 (%8,1)
	yok	115 (%91,9)
Hastalık seyri	Remisyon	94 (%75,2)
	Nüks	31 (%24,8)
10 yıllık sağ kalım	Sağ	64 (51,2)
	Eksitus	61 (%48,8)

Veriler medyan (minimum – maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak ifade edilmiştir. Adj. VYA: vücut yüzey alanı, BKİ: beden kitle indeksi, AML: akut myeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, RT: radyoterapi, Bu-Cy: Busulfan-Siklofosfamid, Cy-TBI: Siklofosfamid-Total Vücut Işınlama, Flu-Cy-ATG: Fludarabin-Siklofosfamid-Anti Timosit Globulin, Flamsa: Fludarabin-ARA-C-Amsacrin, TBI: total vücut ışınlama, neu: nötrofil, plt: trombosit.

Tablo 2. Kronik GVHD'nin demografik bilgiler ve diğer geç etkiler ile ilişkisi

		GVHD Var	GVHD Yok	p
Cinsiyet	Kadın	33 (%37,5)	19 (%51,4)	0,21
	Erkek	55 (%62,5)	18 (%48,6)	
Nakil yaşı		40±11	40±12	0,71
Tanı	AML	59 (%67,0)	21 (%56,8)	0,37
	ALL	29 (%33,0)	16 (%43,2)	
Sitogenetik risk	iyi risk	7 (%8,0)	1 (%2,7)	0,22
	orta risk	69 (%78,4)	27 (%73)	
	kötü risk	12 (%13,6)	9 (%24,3)	
TBI	Var	15 (%17,0)	6 (%16,29)	>0,999
	Yok	73 (%83,0)	31 (%83,8)	
Kranial/lokal RT	Var	8 (%9,1)	1 (%2,7)	0,27
	Yok	80 (%90,9)	36 (%97,3)	
Hastalık seyri	Remisyonunda	77 (%87,5)	17 (%45,9)	<0,001**
	Nüks	11 (%12,5)	20 (%54,1)	
CD34+ hücre sayısı (x 10 ⁶ hücre/kg)		6,0 (2,8-10,4)	5,8 (2,8-8,8)	0,22
Neu 500 engrafman (gün)		15 (10-32)	16 (12-34)	0,22
Plt 50 bin engrafman (gün)		14 (9-79)	14 (11-37)	0,55
Nötropeniden çıkış (gün)		23±5	25±6	0,025*
Endokrin	Var	57 (%64,8)	25 (%67,6)	0,92
	Yok	31 (%35,2)	12 (%32,4)	
Göz	Var	41 (%46,6)	0 (%0,0)	<0,001***
	Yok	47 (%53,4)	37 (%100,0)	
Akciğer	Var	47 (%53,4)	7 (%18,9)	0,001**
	Yok	41 (%46,6)	30 (%81,1)	
Karaciğer-GİS	Var	76 (%86,4)	0 (%0,0)	<0,001***
	Yok	12 (%13,6)	37 (%100,0)	
Kas-İskelet	Var	20 (%22,7)	0 (%0,0)	0,004**
	Yok	68 (%77,3)	37 (%100,0)	
Cilt	Var	44 (%50,0)	5 (%13,5)	<0,001***
	Yok	44 (%50,0)	32 (%86,5)	
Ürogenital	Var	22 (%25,0)	8 (%21,6)	0,86
	Yok	66 (%75,0)	29 (%78,4)	
SS	Var	26 (%29,5)	5 (%13,5)	0,058
	Yok	62 (%70,5)	32 (%86,5)	
İmmün	Var	35 (%39,8)	7 (%18,9)	0,024*
	Yok	53 (%60,2)	30 (%81,1)	
Sekonder malignite	Var	14 (%15,9)	1 (%2,7)	0,039*
	Yok	74 (%84,1)	36 (%93,3)	

Veriler medyan (minimum – maksimum), ortalama ± standart sapma ve n(%) olarak ifade edilmiştir. *: istatistiksel anlamlı, **: Yüksek düzeyde istatistiksel anlamlı, ***: Çok yüksek düzeyde istatistiksel anlamlı. SS: sinir sistemi, GİS: gastrointestinal sistem, TBI: total vücut ışınlama, RT: radyoterapi.

17.

Ulusal
Kemik İliği
Transplantasyonu ve
Hücreşel Tedaviler
Kongresi

17 - 19 Nisan 2025, ANTALYA

■ **Bildiri Özetleri**
Poster Bildiriler

HLA TAM UYUMLU KARDEŞ, HLA TAM UYUMLU AKRABA DIŞI VE HLA 9/10 UYUMLU AKRABA DIŞI VERİCİDEN ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Elif Aksoy¹, Tarık Onur Tiryaki², Fehmi Hindilerden¹, Arif Atahan Çağatay³, Sevgi Kalayoglu Beşikçi², Deniz Sargın², Fatma Oğuz⁴, Meliha Nalçacı², Mustafa Murat Özbalak², İpek Yönel Hindilerden²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi Suam Hematoloji Kliniği

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

⁴İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Bölümü, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

Amaç: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN); hematolojik malignitelerde, malign olmayan bazı kemik iliği hastalıklarında küratif bir tedavi yöntemidir. HLA tam uyumlu kardeş verici en ideal seçenek olmasına rağmen olguların sadece 1/3'ünde bulunabilmektedir. HLA tam uyumlu kardeş verici yokluğunda HLA tam uyumlu ve HLA 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden nakillere sıklıkla başvurulur. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Erişkin Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde HLA tam uyumlu kardeş, akraba dışı ve HLA 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden AHKHN yapılan hastaların özelliklerini karşılaştırmayı hedefledik.

Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2011 ile Mart 2020 arasında İTF Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde AHKHN uygulanmış toplam 162 olgu dahil edilmiştir. Olguların demografik özellikleri, klinik seyirleri ve laboratuvar bulguları taranmıştır. p değeri <0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. AHKHN'de yaşam eğrileri için 'Kaplan-Meier' analizi kullanılarak genel OS, PFS hesaplanmıştır.

Bulgular: Ortalama takip süresi 63,2 ay olan çalışmamızda, 162 olgunun 62'si kadın (%38,3) ve 100'ü erkektir (%61,7). Tanı anındaki ortalama yaş 39,1 ± 11,9 ve nakil sırasındaki ortalama yaş ise 36,4 ± 11,8 yıldır. En sık tanıları sırasıyla akut miyeloid lösemi (AML) (%29,6), akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%14,8) ve miyelodisplastik sendromdur (MDS) (%13,6). Nakillerin %66'sı (n=107) HLA tam uyumlu kardeş, %21,6'sı (n=35) HLA tam uyumlu akraba dışı ve %12,3'ü (n=20) HLA 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden yapılmıştır. Tüm hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmamızda verici yaşı HLA tam uyumlu akraba dışı nakillerde HLA tam uyumlu kardeş ve HLA 9/10 uyumlu akraba dışı nakillere göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla 29,6 ± 8,8, 36,8 ± 11,2, ve 39,1 ± 11,0 p=0,001). ATG-F uygulaması beklenildiği üzere HLA uyumlu kardeş nakillerinde daha düşüktür. Akut GVHH sıklığı HLA 9/10 uyumlu akraba dışı nakillerde HLA tam uyumlu kardeş ve HLA tam uyumlu akraba dışı nakillere göre daha sık bulunmuştur (sırasıyla %70, %32,7 ve %40; p=0,007). Akut GVHH grade II-IV sıklığı HLA tam uyumlu kardeş nakillerinde daha sık görülmüştür (p=0,005). Bu durumu ATG-F uygulamasının akraba dışı nakillere daha yüksek oranda olmasına bağlıyoruz. Kronik GVHH sıklığı HLA 9/10 uyumlu akraba dışı nakillerde HLA tam uyumlu kardeş ve HLA tam uyumlu akraba dışı nakillere göre daha sık olma eğilimindedir (sırasıyla %65, %39,3 ve %37,1; p=0,081). Kronik GVHH skorunda gruplar arasında bir fark yoktur. İnvasif fungal enfeksiyon (İfE) insidansı, HLA tam uyumlu kardeş vericilerde, HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu akraba dışı nakillere göre anlamlı daha düşük bulunmuştur (sırasıyla %51,4, %74,3 ve %65; p=0,047). Çalışmamızda HLA tam uyumlu kardeş, HLA tam uyumlu akraba dışı ve 9/10 uyumlu akraba dışı arasında hasta ve vericilerin verici yaşı dışındaki demografik verileri, pre-nakil hasta CMV IgG pozitifliği, engraftman süreleri, nakil sonrasında VOH gelişimi, CMV viremi ve hastalığı, yuzüncü gün mortalite, nüks ve nakil sonrası OS ve PFS (ay) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 1).

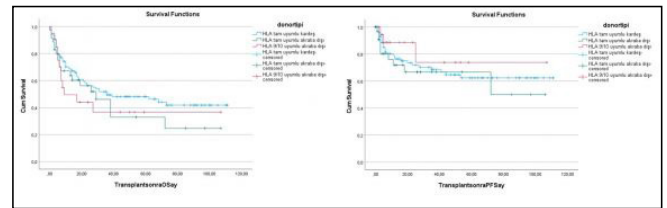
Tartışma: AHKHN seçilen verici tipi hasta sonuçlarını önemli ölçüde etkiler. HLA tam uyumlu kardeş vericilerden gerçekleştirilen nakiller, genellikle daha düşük GVHH insidansı, daha yüksek greft başarısı ve daha hızlı immün rekonstitüsyon ile ilişkilendirilmiş olup, bu faktörler uzun vadeli sağkalım oranlarının iyileşmesine katkı sağlamaktadır. HLA tam uyumlu verici bulunmadığında akraba dışı vericiden yapılan AHKHN güvenli uygulanabilir hale gelmiştir. Moleküler HLA tiplendirmesindeki gelişmeler, nakil sonrası komplikasyonları azaltmada önemli bir rol oynamaktadır. Tedavi başarısını optimize etmek için seçim sürecine bireysel hasta koşulları ve özel ihtiyaçlar rehberlik etmelidir. Çalışmamızın gücü, rölatif uzun

takip süresinin olması ve AHKHN yapılan olgularda gerçek yaşam verisini sunmasıdır.

Anahtar kelimeler: kemik iliği nakli, Graft versus host hastalığı, HLA

Kaynaklar

- Granot N; Storb R "HCT: Historical Perspective" EBMT Handb. 2024;3:11.
- Devillier, Raynier et al. "HLA-Matched Sibling versus Unrelated versus Haploidentical Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Donor Comparison." Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation vol. 24,7 (2018): 1449-1454.
- Zhang, Mei-Jie et al. "Comparison of outcomes after HLA-matched sibling and unrelated donor transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia." Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation vol. 18,8 (2012): 1204-10.
- Bacigalupo A, Marsh JC. Unrelated donor search and unrelated donor transplantation in the adult aplastic anaemia patient aged 18-40 years without an HLA-identical sibling and failing immunosuppression. Bone Marrow Transplant. 2013; 48(2):198-200
- Kollman, Craig et al. "The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy." Blood vol. 127,2 (2016): 260-7. doi:10.1182/blood-2015-08-663823



Şekil 1. HLA tam uyumlu kardeş, HLA tam uyumlu akraba dışı ve 9/10 uyumlu akraba dışı nakil yapılan hastalar arasında OS ve PFS benzer bulunmuştur.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik bilgileri

	Tüm Kohort n=162 (%, OrtaSS)	HLA Tam uyumlu kardeş n=107 (%, OrtaSS)	HLA 9/10 uyumlu grup n=25 (%, OrtaSS)	HLA 9/10 uyumlu grup n=20 (%, OrtaSS)	P değeri
Hasta yaşı	39,1 ± 11,9	40,2 ± 12,0	36,7 ± 10,9	37,1 ± 12,3	0,227
Verici yaşı	35,5 ± 11,1	36,8 ± 11,2	29,6 ± 8,8	39,1 ± 11,0	0,001
Nakil yaşı	36,4 ± 11,8	37,2 ± 11,9	34,7 ± 10,9	35,1 ± 12,6	0,495
Hasta Cinsiyet	62 (38,3)	40 (37,4)	14 (40,0)	8 (40,0)	0,94
Kadın	100 (61,7)	67 (62,6)	21 (60,0)	12 (60,0)	
Verici Cinsiyet	67 (41,4)	44 (41,1)	15 (42,9)	8 (40,0)	0,97
Kadın	95 (58,6)	63 (58,9)	20 (57,1)	12 (60,0)	
HC-T-Cl	1,49 ± 1,41	1,40 ± 1,33	1,91 ± 1,51	1,25 ± 1,40	0,125
<4	148 (91,4)	100 (93,5)	30 (85,7)	18 (90,0)	
≥4	14 (8,6)	7 (6,5)	5 (14,3)	2 (10,0)	0,358
Hasta nakil öncesi CMV IgG Pozitifliği	149 (92,0)	99 (92,5)	31 (88,6)	19 (95,0)	0,65
Verici nakil öncesi CMV IgG Pozitifliği	134 (82,7)	99 (92,5)	20 (57,0)	15 (75,0)	<0,001
Kök hücre kaynak	29 (17,9)	23 (21,5)	4 (11,4)	2 (10,0)	0,24
KI	133 (82,1)	84 (78,5)	31 (88,6)	18 (90,0)	
Periferik Kan					
IR	114 (70,4)	75 (70,1)	23 (65,7)	16 (80,0)	0,53
HA	48 (29,6)	32 (29,9)	12 (34,3)	4 (20,0)	
ATG-F İyeren Rejim	59 (36,4)	19 (17,8)	26 (74,3)	14 (70,0)	<0,001
GVHH Profili					
Siklosporin+MTX	103(63,4)	87(81,3)	10(28,5)	6(30)	0,352
Siklosporin+MTX+ATG-F	58(35,8)	19(17,8)	25(71,5)	14(70)	
Siklosporin+MMF+Post CY	1(0,8)	1(0,9)	0	0	
Nitrofil engraftman (gün)	18,1 ± 5,4	18,3 ± 6,0	17,9 ± 4,8	17,2 ± 2,8	0,706
Trombosit engraftman (gün)	16,0 ± 6,9	15,7 ± 7,0	17,7 ± 5,5	15,0 ± 4,9	0,272
Akut GVHH	63 (38,9)	35 (32,7)	14 (40,0)	14 (70,0)	0,007
Akut GVHH Grade					
Grade I	27(42,8)	11(31,4)	8(57,1)	8(57,1)	0,005
Grade II-IV	36(57,2)	24(68,6)	6(42,9)	6(42,9)	
Kronik GVHH	68 (42,0)	42 (39,3)	13 (37,1)	13 (65,0)	0,081
Kronik GVHH Skor					
Hafif	8 (11,7)	4 (9,5)	1 (7,6)	3 (23,1)	0,236
Orta	23 (33,8)	15 (35,7)	4 (30,8)	4 (30,8)	
Ağır	37 (55,5)	23 (54,8)	8 (61,6)	6 (46,1)	
CMV viremi	108 (66,7)	66 (61,7)	26 (74,3)	16 (80,0)	0,15
CMV hastalığı	30(18,5)	16(14,9)	8(22,8)	6(30)	0,214
İfE	94 (58,0)	55 (51,4)	26 (74,3)	13 (65,0)	0,047
VOH profilaksi	67 (41,4)	37 (34,6)	18 (51,4)	12 (60,0)	0,042
VOH					
Hafif	8 (34,8)	3 (27,4)	3(33,3)	2 (66,7)	0,221
Orta	8 (34,8)	4 (36,3)	4 (44,4)	0 (0)	
Ağır	7 (30,4)	4 (36,3)	2 (22,2)	1 (33,3)	
Yüzüncü gün mortalite	18 (11,1)	11 (10,3)	6 (17,1)	1 (5,0)	0,346
Relaps	42 (25,9)	29 (27,1)	10 (28,6)	3 (15,0)	0,485
Ölüm	85 (52,5)	54 (50,5)	19 (54,3)	12 (60,0)	0,714
Takip süresi (ay)	63,2 ± 52,6	61,7 ± 46,1	69,3 ± 71,4	60,8 ± 49,0	0,740

MODİFİYE EASIX SKORU: GVHD OLGULARINDA RUKSOLUTİNİB YANITINI ÖN GÖRDÜRMEDE GÜNCEL BİR PARAMETRE

Fazıl Çağrı Hunutlu¹, Hikmet Öztö², Vildan Gürsoy¹, Tuba Ersal¹, Vildan Özkocaman¹, Fahir Özkalemkas¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

²Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Graft versus host hastalığı (GVHD); allojeneik kök hücre nakli sonrasında donör immun sisteminin alıcıya karşı başlattığı immun saldırı sonucunda gelişen bir klinik tablodur .Yıllar içerisinde gelişim gösteren profilaksi ve hazırlık rejimlerine rağmen, nakil sonrası relapsız morbidite ve mortalitenin halen en önemli nedenlerinin başında GVHD gelmektedir . Akut ve kronik GVHD olarak iki farklı klinik antiteden oluşmaktadır. Akut GVHD (aGVHD) nakil sonrası hastaların %20-50'sinde görülürken, kronik GVHD (cGVHD) tüm allojeneik nakillerin %30-40'ında görülmektedir. Hem akut hem de kronik GVHD olgularında steroid tedavisi ile yeterli yanıt veren ya da steroid bağımlı olgularda ikinci basamak tedavi Ruksolutinib'tir. Literatürde özellikle akut cilt ve GIS GVHD olgularında %50'lere varan yanıt oranları olmasına karşın özellikle Bronşiolitis Obliterans ve kronik sklerotik cilt GVHD olgularında yanıt oranları düşüktür. Basit laboratuvar parametreleri ile hesaplanan Endotelial Aktivasyon ve Stres İndeksi (EASIX) skoru ve varyantı olan mEASIX; allojeneik nakil alıcılarında relapsız sağkalım, toplam sağkalım ve GVHD ilişkili mortaliteyi öngörmek için kullanılan parametrelerdir. Çalışmamızda, hem akut hem de kronik GVHD olgularındaki Ruksolutinib kullanımını inceleyerek tedavi öncesi mEASIX skorunun tedavi yanıtları üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın klinik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Çalışma grubunun medyan yaşı 37 iken hastaların %73.9'u erkekti. Hastaların büyük çoğunluğunu akut lösemi olguları oluştururken en sık tanı alt grubu %65.2 ile Akut Myeloid Lösemi (AML) olgularıydı. Tam uyumlu kardeş (MSD) verici en sık donör tipini oluştururken (%73.9), myeloablative protokoller en sık kullanılan nakil hazırlık rejimi olarak saptanmıştır. Çalışma grubundaki hastaların Ruksolutinib başlanma nedenleri; 11 hastada steroid dirençli/bağımlı akut GVHD, 12 hastada ise steroid dirençli/bağımlı kronik GVHD olarak bulunmuştur. Akut GVHD olgularında en sık klinik tablo GIS GVHD iken, cGVHD olgularında kronik sklerotik cilt GVHD olarak saptanmıştır. Medyan Ruksolutinib kullanım süresi 6.4 ay olarak bulunmuş olup hastaların %34.8'i Ruksolutinib yanıtızsız grupta yer almıştır. GVHD alt grubuna göre Ruksolutinib yanıtları Tablo-2'de gösterilmiştir. Toplam 11 akut GVHD olgusunun 2 tanesinde Ruksolutinib yanıtızsızlığı görülürken, Kronik sklerotik cilt GVHD olgularında tedavi yanıtızsızlık oranı %50 olarak saptanmıştır. Ruksolutinib yanıtı ve yanıtızsız hastaların karşılaştırmalı analizi Tablo-3'de gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet, donör tipi, nakil hazırlık rejimi açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ruksolutinib başlangıcı mEASIX skoru yanıtızsız gruba oranla yanıtlu grupta anlamlı olarak düşük saptanmıştır (5.38 vs 37.09, p=0.008). Standart EASIX, sEASIX ve nakil öncesi ferritin açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. mEASIX skorunun Ruksolutinib yanıtızsızlığını predikte etmek için optimal cut-off değeri yapılan ROC analizi ile 22.2 olarak bulunmuştur (Sensitivite: %75 Spesifite: %86.7, AUC:0.842, p<0.001). ROC analiz sonucu Şekil-1'de gösterilmiştir.

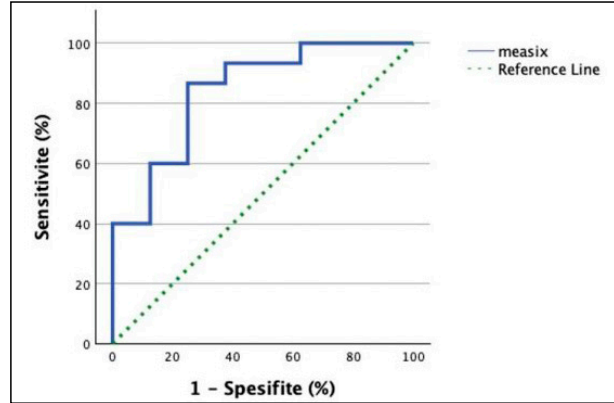
Tartışma: Steroid bağımlı/dirençli GVHD olgularında ikinci basamakta standart tedavi Ruksolutinib'tir. Ruksolutinib yanıtızsız olgularda ise henüz etkisi kanıtlanmış ve yaygın olarak kullanıma girmiş bir tedavi seçeneği yoktur. Bu olgularda vaka bazlı değerlendirme ile sonraki basamak tedavilere geç kalmadan karar verilmesi önerilmektedir. Çalışmamızın sonucunda, tedavi başlangıcındaki mEASIX skorunun GVHD olgularında Ruksolutinib yanıtını ön gördürebilecek bir parametre olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Erken dönemde mEASIX skorunun değerlendirilmesi olası Ruksolutinib yanıtızsızlık durumunda sonraki basamak tedavilere hazırlık yapılmasına olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: GVHD, mEASIX, Ruksolutinib

Kaynaklar

1. Jagasia, M.H.; Greinix, H.T.; Arora, M.; Williams, K.M.; Wolff, D.; Cowen, E.W.; Palmer, J.; Weisdorf, D.; Treister, N.S.; Cheng, G.S.; et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2015, 21, 389-401.e1.

2. Arai, S.; Arora, M.; Wang, T.; Spellman, S.R.; He, W.; Couriel, D.R.; Urbano-Ispizua, A.; Cutler, C.S.; Bacigalupo, A.A.; Battistella, M.; et al. Increasing Incidence of Chronic Graft-versus-Host Disease in Allogeneic Transplantation: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant 2015, 21, 266-274.
3. Harris, A.C.; Young, R.; Devine, S.; Hogan, W.J.; Ayuk, F.; Bunworasate, U.; Chanswangphuwana, C.; Efebera, Y.A.; Holler, E.; Litzow, M.; et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biol Blood Marrow Transplant 2016, 22, 4-10.
4. Olivieri, A.; Mancini, G. Current Approaches for the Prevention and Treatment of Acute and Chronic GVHD. Cells 2024, 13.
5. Lee, S.J.; Vogelsang, G.; Flowers, M.E.D. Chronic Graft-versus-Host Disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2003, 9, 215-233.



Şekil 1. Ruksolutinib Yanıtını Öngörmekte mEASIX Skorunun ROC Analizi

Tablo 1. Genel Hasta Karakteristikleri

	n:23	%
Cinsiyet		
Erkek	17	73.9
Kadın	6	26.1
Yaş (yıl)	37	(20-63)
Tanı		
AML	15	65.2
ALL	7	30.4
PMF	1	4.4
Donör Tipi		
MSD	17	73.9
MUD	5	21.8
Haploidentik	1	4.3
Donör-Hasta Cinsiyeti		
Cinsiyet Uyumlu	15	65.2
Cinsiyet Uyumsuz	8	34.8
Kan Grubu Uyumu		
Uyumlu	14	60.9
Minor Uyumsuz	2	8.7
Major Uyumsuz	7	30.4
Nakil Hazırlık Rejimi		
Myeloablative	22	95.6
Azaltıcı İyileştirici	1	4.4
Hazırlık Rejiminde TBI	13	56.5
GVHD Profilaksi		
Siklosporin + MTX	17	73.9
PT-CY	6	26.1
Ruksolutinib Başlanma Nedeni		
Akut GIS GVHD	8	34.8
Akut Cilt GVHD	1	4.3
Kronik Akut GIS-Cilt GVHD	2	8.7
Kronik Sklerotik Cilt GVHD	9	39.2
Kronik GIS GVHD	1	4.3
Bronşiolitis Obliterans	2	8.7
Ruksolutinib Kullanım Süresi, (ay)	6.4	(0.4-25.6)
Ruksolutinib Yanıtı		
Tam Yanıt	10	43.5
Parşiyel Yanıt	5	21.7
Yanıtızsız	8	34.8
Ruksolutinib Altında CMV Reaktivasyonu	9	39.1
Yanıt Gerektiren Enfeksiyon	14	60.9
Tedavi Altında Anemi (<10 g/dL)	8	34.7
Tedavi Altında Trombositopeni (<50.000 10 ⁹ /L)	5	21.8
Nüks Varlığı	3	13
Exitus Varlığı	7	30.4

AML: Akut Myeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, PMF: Primer Myelofibroza, MSD: Tam Uyumlu Kardeş Donör, MUD: Tam Uyumlu Akaraba Dışı Donör, E: Erkek, K: Kadın, TBI: Total Vücut Işınlaması, GVHD: Graft-Versus-Host Hastalığı, MTX: Metotreksat, PT-CY: Nakil Sonrası Siklofosfamid Uygulaması, GIS: Gastrointestinal Sistem, CMV: Sitomegalovirüs

Tablo 3. Ruksolutinib Yanıtına Göre Hasta Özellikleri

	Ruxo Yanıtlı (n:15)	Ruxo Yanıtsız (n:8)	p-değeri
Yaş, yıl (median)	36 (20-63)	46 (21-61)	0.438 ^a
Cinsiyet, erkek (%)	10 (66.7)	7 (87.5)	0.369 ^d
Tanı			
AML, (%)	12 (80)	3 (37.5)	
ALL, (%)	3 (20)	4 (50)	0.084 ^d
PMF, (%)	-	1 (12.5)	
Donör Tipi			
MSD, (%)	9 (60)	8 (100)	
MUD, (%)	5 (33.3)	-	0.171 ^d
Haploidentik, (%)	1 (6.7)	-	
Donör-Hasta Cinsiyeti			
Cinsiyet Uyumlu, (%)	9 (60)	6 (75)	0.657 ^d
Cinsiyet Uyumsuz, (%)	6 (40)	2 (25)	
Hazırlık Rejiminde TBI, (%)	6 (46.2)	2 (25)	0.400 ^d
GVHD Profilaksisi			
Siklosporin + MTX, (%)	9 (60)	8 (100)	0.058 ^d
PT-CY, (%)	6 (40)	0	
Nakil Öncesi Ferritin, ng/ml (median)	818 (316-6023)	1785 (668-4658)	0.065 ^a
EASIX, (median)	1.48 (0.27-14.62)	1.83 (0.68-7.51)	0.302 ^a
mEASIX, (median)	5.38 (1.22-55.69)	37.09 (4.7-781.03)	0.008 ^a
sEASIX, (median)	1.57 (0.61-10.83)	2.10 (1.03-11.43)	0.302 ^a

AML: Akut Myeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, PMF: Primer Myelofibrozis, MSD: Tam Uyumlu Kardeş Donör, MUD: Tam Uyumlu Akaraba Dışı Donör, TBI: Total Vücut Işınlaması, GVHD: Graft-Versus-Host Hastalığı, MTX: Metotreksat, PT-CY: Nakil Sonrası Siklofosamid Uygulanması, EASIX: Endotelial Aktivasyon ve Stres İndeksi, mEASIX: Modifiye Endotelial Aktivasyon ve Stres İndeksi, m: Mann-Whitney U Testi, z2: Ki-Kare Testi

Tablo 2.GVHD Alt Tipine Göre Ruksolutinib Yanıtının Değerlendirilmesi

	Ruxo Yanıtlı n(%)	Ruxo Yanıtsız n(%)
Akut GİS GVHD	6 (75)	2 (25)
Akut Cilt GVHD	1 (100)	-
Kombine Akut GİS+ Cilt GVHD	2 (100)	-
Kronik Sklerotik Cilt GVHD	5 (20)	4 (50)
Kronik GİS GVHD	1 (100)	-
Bronşiolitis Obliterans	-	2 (100)

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-03

Referans Numarası: 58

KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ VE ANTİFUNGAL TEDAVİ YANITLARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Rahime Hasna Güler¹, Murat Elli², Yöntem Yaman³, Işık Odaman Al², Leyla Telhan³, Mehmet Sait Doğan⁴, Sema Anak²

¹Istanbul Medipol Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, İstanbul

²Istanbul Medipol Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Abd, İstanbul

³Istanbul Medipol Üniversitesi, Çocuk Yoğun Bakım Abd, İstanbul

⁴Istanbul Medipol Üniversitesi, Çocuk Radyolojisi Bd, İstanbul

Çalışmamızın amacı pediatrik kemik iliği nakli yapılmış hastaların primer hastalık, nakil öncesi dönemdeki tedaviler, nakil hazırlık rejimleri, immünsupresyonun derecesi ve süresi, santral kateter kullanımı, CMV enfeksiyonu, GVHD ve tedavisinde kullanılan ilaçlar gibi değişkenler çerçevesinde incelenerek nakil sırasındaki ve sonrasındaki takiplerinde gelişen invazif fungal enfeksiyon(İFE) sıklığının belirlenmesi, uygulanan profilaksi ve tedavi seçenekleri ile hastaların tedavi yanıtını araştırmak ve sonuç olarak hematopoietik kök hücre nakil ünitesinde enfeksiyon kontrol önlemleri alınabilmesi adına yeni stratejiler geliştirilmesi ile ulusal ve uluslararası literatüre katkıda bulunmaktır.

Çalışmada Medipol Mega Üniversite Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesinde yatan ve kemik iliği nakli yapılmış olan pediatrik yaş grubu 304 hastanın, takiplerinde gelişen muhtemel İFE ve kanıtlı İFE'ler için

uygulanan antifungal profilaksi ve tedavilerin retrospektif olarak incelenmesi yapıldı.

Çalışmaya katılan 304 hastadan 114'ü kız, 190'ı erkektir. Hastaların ortalama yaşı 7,1 olup, yaşlar 12 gün ile 19,8 yıl arasında değişmektedir. Hastaların 94'ü (%30,9) hematolojik malignite tanısı almıştır. Çalışmamızda EORTC/MSG kriterlerine göre İFE insidansı %17,8 saptanmıştır. İFE oranı hematolojik malignensilerde benign hematolojik hastalıklara göre daha yüksek; solid tümörlerde hematolojik malignensiler, immün yetmezlikler ve kemik iliği yetmezliğine göre daha düşük bulunmuştur. 82 hastaya (%27,0) olog ve 222 hastaya (%73,0) allojenik kök hücre nakli yapılmıştır. Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda mantar enfeksiyonu gelişme oranı olog kök hücre nakli yapılanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda Rituksimab, Blinatumomab gibi hedef moleküler tedavi alanlarda İFE gelişme oranı almayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda nötrofil engrafman süresi uzunluğu ile İFE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmüştür. Kateter enfeksiyonu olanlarda İFE gelişme oranı enfeksiyonu olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. GVHD profilaksisi alanlarda İFE gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur. CMV reaktivasyonu tespit edilen hastalarda İFE gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur.

127 hastaya antifungal tedavi uygulanmıştır. 53 hastada ampirik tedavi, 39 hastada yüksek olasılıklı enfeksiyon tedavisi, 20 hastada muhtemel enfeksiyon tedavisi, 15 hastada kanıtlanmış enfeksiyon tedavisi uygulanmıştır. Çalışmamızda hastaların 87'sinde mantar enfeksiyonu şüphesi oluşturan patolojik, radyolojik yada laboratuvar bulgusu tespit edilmiştir.

Nakil sonrası sağ kalım süresi ortalama 180 gün (1-2750 gün arası) olarak saptanmıştır.

İFE hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında önemli morbidite ve mortaliteye nedenidir. İFE gelişimini etkileyen risk faktörlerini ve antifungal profilaksi ve tedavilerini anlamak hastaların sağ kalımı ve yaşam kaliteleri açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Kök Hücre Nakli, İnvaziv fungal enfeksiyon, Antifungal profilaksi ve tedavi

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-04

Referans Numarası: 169

PAM SKORU, EBMT RİSKİ VE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SPESİFİK KOMORBİDİTE İNDEKSİ TAHMİN MODELLERİNİN ORAK HÜCRE HASTALIĞI NAKİLLERİNDE KULLANIMI

Çan Boğa¹, Nazlı Totik², Mahmut Yeral¹, Mutlu Kasar¹, Cem Kis¹, Duygu Avcı¹, Osman Şahin¹, Hakan Özdoğu¹

¹Bağkent Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Ve Hücre Tedaviler Merkezi

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (Allo HKHN) risk/yarar oranının belirlenmesi için tahmine dayalı risk modelleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında nakil öncesi mortalite değerlendirme (PAM), EBMT transplant risk skoru, hematopoietik hücre nakline özel komorbidite indeksi (HCT-CI) sayılabilir. Bu modellerin birçok hastalık için doğrulama (validasyon) çalışmaları yapılmıştır ve klinik pratikte kullanılmaktadır. Orak hücre hastalığı (OHH) ise benign bir hastalık olmasına rağmen, ağırlı kriz atakları ve yetişkin yaş dönemine ertelenen organ hasarları ile birlikte erken mortaliteye yol açan özel bir hastalıktır. Hastaların kırılğan yapısı, endotelial hasar ve inflamasyon nakil komplikasyonlarına eğilimi arttırmaktadır. Bunun için risk analizi çok önemlidir. Bu çalışmada, yukarıda belirtilen modellerin OHH hastaları için kullanıma uygun olup olmadıkları değerlendirilmektedir.

Hasta bakımı geliştirme programı uygulanan bir merkezde, 2014-2025 yılları arasında nakile giden toplam 102 erişkin hasta için tahmine dayalı risk modelleri analiz edildi. Ortalama yaş 33,5±8,4 yıl ve medyan yaş 33 (27-39) yıl olarak bulundu. Hastalar Flu Cy Bu aTGL/ Düşük doz TBI ve graft versus host koruyucu tedavisi için siklofosamid'i de içeren 3'lü tedavi aldı. Ortalama takip süresi 44,4±29,4 ay ve medyan takip süresi 39(19,8-69,3) ay idi. Nakil sonrası 100. gün mortalite ve 2 yıllık genel sağ kalım, hastalıksız sağ kalım ve nüks süz mortalitenin tahmini için PAM, EBMT skoru ve HCT-CI değerlendirildi. PAM skoru tehlike oranı ile ilişkiz

bulundu. Bunun üzerine rutinde kullanılan PAM ölçeğine klinik seyir için önemli olabileceği düşünülen (OHH'nin bir immün yetmezlik hastalığı ve karaciğer hasarlanmasının sık olduğu düşünülerek) bilirubin düzeyi ve sitomegalovirus antijenemisi ilave edilerek modifiye PAM skoru elde edildi. Ancak modifiye PAM skoru da tehlike oranı ile ilişkiz bulundu. PAM ve modifiye PAM skoru eğrileri arasında da belirgin fark bulunamadı. Benzer şekilde EBMT ve HCT-Cl risk skorlarındaki artış yaşam parametrelerini etkilemedi. Yaş, pulmoner hipertansiyon, hemoglobin, ferritin düzeyi, CD34+ hücre ve CD3+ hücre sayısı OHH nakillerinde klinik gidişi belirlemede etkisiz bulundu.

Bu çalışma, bir çok hastalıklar için rutinde kullanılan PAM, EBMT transplant risk skoru ve HCT-Cl modelleri'nin erişkin OHH nakillerinin risk/yarar oranını belirlemede yetersiz olduğunu göstermektedir. Ayrıca OHH'nin klinik özellikleri dikkate alınarak hazırlanan modifiye PAM skorunun da relaps dışı mortaliteyi tahmin edemediği anlaşılmaktadır. Sonuç olarak bu gözlemler, hastalığın özelliklerinden dolayı klinikte bilinen birçok tanım ve kurallara gibi, nakil gidişinin tahmininde kullanılan modellerin de değiştirilerek yerine yenilerinin geliştirilmesine ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır. Diğer taraftan hasta bakımı geliştirme programı ve düzenli hasta takibi uygulandığı takdirde bazı nakil risklerinin aşılabileceği fikrini de destekleyebilir.

Anahtar kelimeler: PAM skoru, EBMT riski, HCT-Cl, orak hücre hastalığı

Kaynaklar

1. Gooley TA. Reevaluation of the pretransplant assessment of mortality score after allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015
2. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 2012
3. Veeraputhiran M. Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index in Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017
4. Maitra P. Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe. *Haematologica.* 2017
5. Karacaoglu PK. East Mediterranean region sickle cell disease mortality trial: retrospective multicenter cohort analysis of 735 patients. *Ann Hematol.* 2016.
6. Gluckman E. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2017;129:1548-56.
7. Özdoğu H. Hematopoietic stem cell transplantation in adult sickle cell disease: problems and solutions. *Türk J Hematol.* 2015

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-05

Referans Numarası: 100

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA PEKTORAL KAS YOĞUNLUĞU PROGNOSTİK BİR BELİRTEÇ MİDİR?

Taner Tan, Ahmet Umur Topçu, Zeynep Atçeken, Efe Semercioğlu, Erdem Çiğ, Sinem Civriz Bozdağ

Kağı Üniuersitesi Hastanesi

Giriş: Ototolog hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), lenfoma, multiple myelom ve bazı solid tümörlerin tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Hazırlık rejimleri nedeniyle hastalar yüksek doz kemoterapiye maruz kalmakta, bu da inflamatuvar yanıtı ve katabolik süreci tetikleyerek kas kütle-sini olumsuz etkileyebilmektedir. Pektoral kas yoğunluğu (PKY), toraks BT görüntülemesi ile non-invaziv olarak değerlendirilebilen bir göstergedir. Kritik hastalarda ve bazı solid kanserlerde düşük PKY'nin artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, otolog HKHN yapılan hastalarda PKY'nin sağkalım ve klinik sonuçlarla ilişkisi yeterince araştırılmamıştır.

Amaç: Bu çalışmada, otolog HKHN yapılan hastalarda pektoral kas yoğunluğunun transplantasyon sonrası erken dönemde klinik seyri öngörmede prognostik bir belirteç olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

Yöntemler: Ototolog kök hücre nakli yapılan hastaların nakil öncesindeki toraks BT incelemeleri ile nakil sonrası erken dönemde enfeksiyon kaynağı araştırma amaçlı yapılan toraks BT incelemeleri çalışmaya dahil edildi. Pektoral kasların analizinde aortik arkın üzerindeki tek bir aksiyel BT kesitinde yağ dokusundan ve fasyadan arındırılmış en büyük kas alanına 1 cm²'lik dairesel bir ROI yerleştirildi. Her hasta için üç ölçüm alındı, ortalaması hesaplandı ve Hounsfield Unit (HU) cinsinden raporlandı. Nakil öncesi ve sonrası ölçüm arasında 14 günden az veya 120 günden fazla süre olan hastalar karşılaştırmalı analize dahil edilmedi.

Bulgular: Toplam 142 hasta çalışmaya dahil edildi (81 erkek, %57.0; 61 kadın, %43.0). Ortalama yaş 53.47 ± 14.85 yıl (18-76) olup, ortalama takip süresi 546.80 ± 311.13 gündü (12-1132). Takip süresince 25 hasta (%17.6) hayatını kaybetti.

Nakil öncesi ortalama PKY 52.95 ± 9.66 HU olarak hesaplandı. Daha ileri yaş, daha düşük PKY ile anlamlı olarak ilişkili bulundu (Spearman's $\rho = -0.281$, $p < 0.001$). PKY farklı nakil endikasyonları arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p = 0.022$); Hodgkin lenfomalı hastalar en yüksek PKY değerine sahipti (58.8 ± 6.59 HU). Pretransplant PKY ile nötrofil ($p = 0.850$) ve trombosit engraftman süreleri ($p = 0.467$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak, nakil öncesi PKY ≤ 60 olan hastalar, PKY > 60 olan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha uzun hastane yatış süresine sahipti (Ort. fark = 3.16 gün, $p = 0.015$). Sağ kalan ve kaybedilen hastalar arasında pretransplant PKY açısından anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.331$).

Hem nakil öncesi hem de nakil sonrası PKY ölçülebilen 76 hastada, ortalama pretransplant PKY 52.21 ± 8.94 HU, posttransplant PKY ise 42.13 ± 8.86 HU olarak hesaplandı. PKY, 73 hastada azaldı (%96.1), 2 hastada değişmedi (%2.6) ve sadece 1 hastada arttı (%1.3). Ortalama değişim -19.49 ± 13.16% olup, nakilden sonra PKY'de anlamlı bir düşüş tespit edildi ($p < 0.001$, Cohen's $d = 1.444$). Posttransplant PKY değişimi ile nötrofil engraftman süresi ($p = 0.582$), trombosit engraftman süresi ($p = 0.798$) ve hastanede kalış süresi ($p = 0.472$) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Sağ kalan ve kaybedilen hastalar arasında posttransplant PKY değişim oranları açısından da fark saptanmadı ($p = 0.653$).

Sonuç: Bu çalışma, otolog HKHN yapılan hastalarda pektoral kas yoğunluğunda kısa sürede anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir. Düşük pretransplant PKY'ye sahip hastaların, daha uzun hastane yatış süresine sahip olduğu belirlenmiştir. Ancak, PKY ile sağkalım, nötrofil veya trombosit engraftman süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar, PKY'nin otolog HKHN sürecinde prognostik bir belirteç olarak değerlendirilebilmesi için daha büyük hasta gruplarında ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: otolog kök hücre nakli; pektoral kas yoğunluğu; prognostik belirteç

■ Multipl Myelom

P-06

Referans Numarası: 157

SON ON YILDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPL MİYELOM HASTALARININ SAĞKALIM SONUÇLARI: ULUSAL ÇOK MERKEZLİ RETROSPEKTİF KOHORT ANALİZİ

Olgu Erkin Çınar¹, Ajda Güneş², Asena Dikyar³, Mihriban Yıldırım⁴, Şerife Emre Ünsal⁴, Ebru Kılıç Güneş⁵, Işıl Erdoğan Özünel⁶, Fatma Aykaş⁷, Esra Terzi Demirsoy⁸, Özgür Mehtap⁹, Erdal Kurtuluş⁷, Meltem Aylı⁵, Gülşah Akçol⁴, Şahika Zeynep Akı³, Filiz Vural², Esra Yıldızhan¹, Tuğrul Elverdi⁹, Nur Soyer², Mahmut Yeral¹⁰, Meltem Kurt Yüksel¹¹

¹Kayseri Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

³Ankara Etilik Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

⁵Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü

⁶Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

⁷Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bölümü

⁸Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

⁹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

¹⁰Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Ototolog kök hücre nakli (OKHN), multipl miyelomda (MM) standart bir konsolidasyon tedavisidir. Yeni tedavilerle progresyonsuz ve genel sağkalımların (sırasıyla PFS ve OS) nasıl olduğu ve OKHN ilişkili komplikasyonların sıklığı güncel analizlerle ortaya konması gereken bir konudur. Biz de bu çalışmamızda ülkemizdeki dokuz farklı nakil merkezinin OKHN yapılan MM kohortunu retrospektif olarak analiz etmeyi amaçladık.

Hastalar ve Metot: Çalışmaya Türkiye'deki üçüncü basamak sağlık kuruluşlarından olan dokuz farklı merkezde (Ege, Erciyes, Kocaeli, Ankara Üniversitesi Hastaneleri; Kayseri, Ankara Etilik, İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastaneleri; Ankara Gülhane ve Antalya Eğitim ve Araştırma Hastaneleri) yer alan kök hücre nakli kliniklerinde 2015-2025 yılları arasında takip edilen, otolog kök hücre nakli yapılmış erişkin multipl miyelom hastaları dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri; tanı,

tedavi başlangıç, kök hücre nakli, relaps-progresyon ve son değerlendirme tarihleri; tedavi yanıt durumları ve ölüm nedenleri kaydedilmiştir. PFS ve OS analizlerine ilişkin Kaplan-Meier eğrileri ve transplant ilişkili mortalite (TRM) oranları elde edilmiştir.

Sonuçlar: Toplam 234 hasta analiz edildi. Ortanca yaş 58.5 (IQR 51-63) olarak bulundu. İlk basamak tedavide hastaların 167'si VCD, 34'ü VAD, 23'ü VRD ve 2 hastanın daratumumab/karfilzomib içeren rejimler aldığı kaydedildi. Tanı ile nakil arasında geçen süre ortanca 251 gün (IQR 190-311) olarak kaydedildi. Nötrofil engraftmanı ortanca 12 (IQR 11-13) ve trombosit engraftmanı ortanca 14 (IQR 12-17) günde gerçekleşti. Nakil sonrası +100. güne en yakın değerlendirmede hastaların 75'i CR/sCR, 24'ü VGPR, 11'i PR yanıt durumunda; 4'ü stabil hastalık durumunda izlendi ve 8 hastada progresyon görüldü. Değerlendirilebilen 99 hasta içinde nakil ilişkili olarak 19 kişiye toplam 22 mukozit dışı tedavi toksisitesi kaydedildi. Bunların 13'ü enterokolit/diyare, 4'ü hepatotoksiste, 3'ü aritmi olmak üzere kardiyotoksiste, 1'i nörotoksiste ve 1'i de nefrotoksiste olarak kaydedildi. Kayıtlarına ulaşılabilen 122 hastadan 17'sinde derece 2 ve üstü mukozit olduğu görüldü. Nakil sonrası ortanca PFS 21 ay olarak gerçekleşti. Hastaların ortanca genel sağkalımı 68.6 ay olarak hesaplandı. Ölen 53 hasta içinde ölüm nedenlerine bakıldığında üç hastanın (%1.3) transplant ilişkili mortalite (TRM), beş hastanın non-relaps mortalite ve kalanların da relaps/progresyon nedeniyle kaybedildiği görüldü.

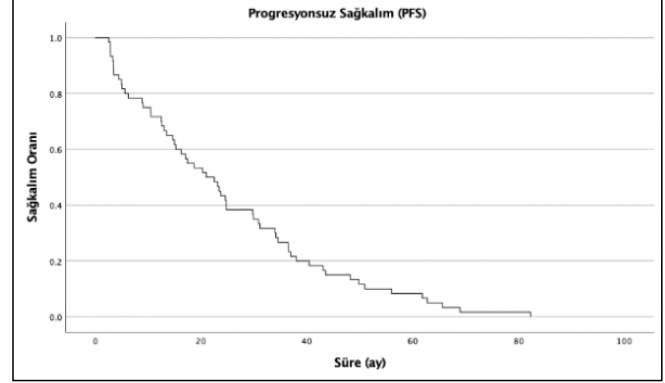
Tartışma: Multipl miyelomda sağkalım beklentisi son yıllarda yeni tedavi rejimleriyle artış trendindedir ve beş yılın ötesine geçtiği görülmektedir(1). Bununla beraber, uygun OKHN adayları olarak değerlendirilen hastalar genel MM popülasyonuna göre daha genç olup kohortumuzda ortanca OKHN yaşı 58.5'tir. Güncel bir çalışmada, kök hücre nakli sonrası genel sağkalım oranı yaklaşık 73 ay olarak bildirilmiştir(2). Bizim çalışmamızda bu süre ortanca 68.6 ay olup benzerdir. Buna karşın hastaların önemli bir bölümünün başlangıç tedavisinde VAD-VCD suboptimal gibi rejimlerle tedavi edildiği dikkat çekmektedir. Modern tedavilere erişim yaygınlık kazandıkça progresyonsuz ve genel sağkalımın gelecekte olumlu etkile-neceği söylenebilir. Amerika'da Gertz ve arkadaşları tarafından yayımlanan bir çalışmada %1 TRM raporlanmış olup çalışmamızdaki oranla benzerdir(2). Uygun hasta seçimi ve modern takip-tedavi yaklaşımlarıyla OKHN, MM hastalarında güvenle uygulanabilen bir tedavidir. Mevcut veriler ışığında, ülkemizde son yıllarda gelişen tedavi yaklaşımlarıyla MM hastalarına dünyadaki ile benzer sağkalım sunulabileceği söylenebilir. Hem toplumumuza özgü hasta ve hekimlerin OKHN'den beklentilerini hem de daha yüksek bir sağkalım için gerekli gelişim alanlarını belirleyebilmek adına kök hücre naklinin etkinliğini (PFS-OS gibi), güvenilirliğini (TRM gibi) ve bunlarla ilişkili faktörleri ortaya koyan daha geniş kapsamlı retrospektif ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: multipl miyelom, otolog kök hücre nakli, PFS, OS, TRM

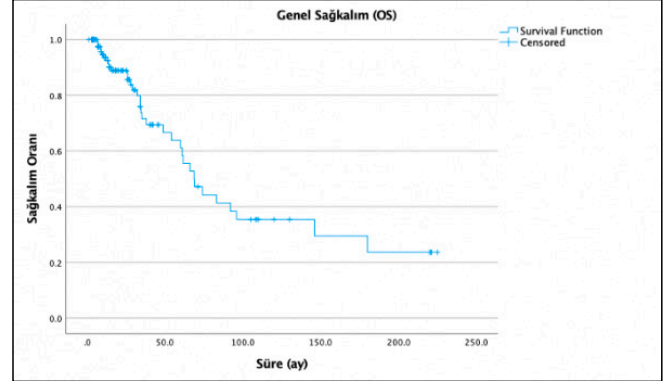
Kaynaklar

- 1) Puertas, B., González-Calle, V., Sobejano-Fuertes, E., Escalante, F., Queizán, J., Báez, A., Labrador, J., Alonso-Alonso, J., De Coca, G., Cantalapiedra, A., Villaescusa, T., Aguilar-Franco, C., Alejo-Alonso, E., Rey-Búa, B., Lopez-Corral, L., García-Sanz, R., Puig, N., Gutiérrez, N., & Mateos, M. (2023). Novel Agents as Main Drivers for Continued Improvement in Survival in Multiple Myeloma. *Cancers*, 15. <https://doi.org/10.3390/cancers15051558>.
- 2) Rosenberg, A., Brunson, A., Jonas, B., Keegan, T., & Wun, T. (2018). Association Between Autologous Stem Cell Transplant and Survival Among Californians With Multiple Myeloma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 111, 78–85. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy073>.
- 3) Gertz, M., Ansell, S., Dingli, D., Dispenzieri, A., Buadi, F., Elliott, M., Gastineau, D., Hayman, S., Hogan, W., Inwards, D., Johnston, P., Kumar, S., Lacy, M., Leung, N., Micallef, I., Porrata, L., Schafer, B., Wolf, R., & Litzow, M. (2008). Autologous stem cell transplant in 716 patients with multiple myeloma: low treatment-related mortality, feasibility of outpatient transplant, and effect of a multidisciplinary quality initiative.. *Mayo Clinic proceedings*, 83 10, 1131-8 . <https://doi.org/10.4065/83.10.1131>.

Progresyonsuz sağkalıma ait Kaplan-Meier eğrisi.



Genel sağkalıma ait Kaplan-Meier eğrisi.



■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-07

Referans Numarası: 103

ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA VİRAL SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARINA BÜTÜNCÜL BİR BAKIŞ: KLİNİK ÖZELLİKLER, RISK FAKTÖRLERİ VE PROGNOZ

Zeynep Arzu Yeğin, Elif Çalışkan, Şeyma Yıldız, Emine Merve Savaş, Münevver İrem Kök Yılmaz, Zübeyde Nur Özkurt, Özlem Güzel Tunçcan, Gonca Erbaş, Nurdan Köktürk, Melda Türkoğlu, Gülbün Aygencel Bıkmaz, Güldam Bozdayı, Münci Yağcı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Viral solunum yolu enfeksiyonları (VSYE), allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) yapılan hastalarda sık görülen ve mortaliteye neden olabilen önemli komplikasyonlar arasında yer almaktadır (1-7). Viral SYE'lerinde klinik seyir, risk faktörleri ve prognoz değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu retrospektif çalışmada, 2018-2025 yılları arasında AHKHN yapılan toplam 132 hastanın [ortanca yaş: 48(18-72) yıl; erkek/kadın: 79/53] geçirdiği 227 VSYE atağı incelendi. Hasta özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Etkenler, semptomatik hastalardan alınan nazofarengeal sürüntü örneğinde multipleks polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit edildi. Ortanca 175(6-1662) günde gelişen ilk VSYE atakları değerlendirildiğinde; 38 hastada (%28.8) Rinovirüs, 26 hastada (%19.7) Parainfluenza, 20 hastada (%15.2) Koronavirüs, 18 hastada (%13.6) Respiratuvar Sinsityal virüs, 9 hastada (%6.8) İnfluenza A/H1N1, 8 hastada (%6.1) Adenovirüs, 6 hastada (%4.5) İnfluenza A, 5 hastada (%3.8) Metapnömovirüs ve 2 hastada (%1.5) İnfluenza B saptandı. İnfluenza ilişkili enfeksiyonlara yönelik Oseltamivir tedavisi uygulanırken diğer hastalar destek tedavisi ile izlendi. Hastaların %82.6'sının VSYE sırasında remisyonunda olduğu görüldü. Seksen beş hasta (%64.4) immünsupresif tedavi (İST) almakta iken 29 hasta (%22) kortikosteroid, 12 hasta (%9.1) Ruksolitinib kullanmaktaydı. Toplam 50 hastada (%37.9) VSYE ile eş zamanlı graft versus host hastalığı (GvHH), 33 hastada (%25) Sitomegalovirüs (CMV) ve 9 hastada (%6.8) Epstein Bar virüs (EBV) reaktivasyonu olduğu görüldü. Ataklar sırasında 27 hastada (%20.5) nötroopeni, 34 hastada (%25.8) hipogamaglobulinemi mevcuttu. Hastaların %36.4'ü hospitalize edilerek takip edildi. Otuz yedi hastada (%28) izlemde ikincil enfeksiyon gelişti. On dokuz hastada (%14.4) hipoksi izlendi. On hastaya (%7.6) oksijen desteği ve invaziv olmayan mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanırken, 8 hastanın (%6.1) invaziv mekanik ventilasyon (IMV)

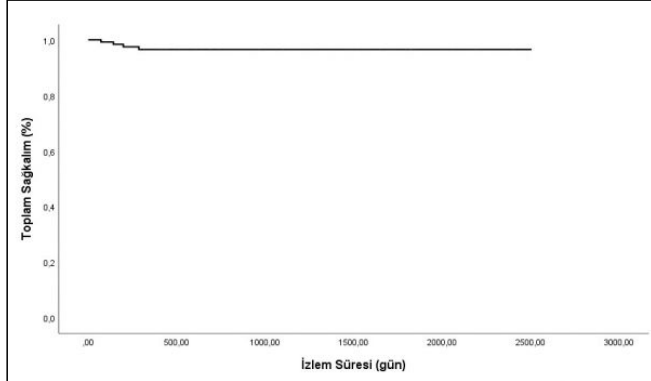
gereksinimi oldu. Toplam 693(44-2505) günlük izlem süresi sonunda tüm grupta genel sağkalım olasılığı %96.5 olarak hesaplandı (Şekil 1). Dört hasta (%3) VSYE nedeniyle kaybedildi. Aktif GvHH nedeniyle İST altında olan splenektomili ilk hastada Rinovirüs ve Koronavirüs tespit edildi. Etken olarak Parainfluenza saptanan ve İST almakta olan ikinci hastada eş zamanlı GvHH ve Clostridium difficile koliti mevcuttu. Üçüncü hastada etken olarak İnfluenza A ve Koronavirüs tespit edildi. Eşlik eden aktif GvHH ve trombotik mikroanjyopati mevcuttu. Rinovirüs üremesi olan dördüncü hasta da aktif GvHH nedeniyle İST almaktaydı ve eş zamanlı Giardia enfeksiyonu mevcuttu. Bir hastada eş zamanlı CMV, iki hastada ise EBV reaktivasyonu izlendi. Tek değişkenli analizde genel sağkalım üzerine etkili faktörler; hastalık durumu (p=0.002), verici tipi (p=0.03), İST (p=0.005), GvHH (p=0.006), CMV (p<0.001), C reaktif protein (p=0.021), nötropeni (p=0.013), mutlak lenfosit sayısı (p<0.001), mutlak monosit sayısı (p=0.031), hipogamaglobulinemi (p=0.03), radyolojik bulgu varlığı (p=0.003), hipoksi (p<0.001), NİMV (p=0.026), İMV (p<0.001), ikincil enfeksiyon gelişimi (p<0.001), nakil sonrası ilk VSYE günü (p=0.002) ve atak sayısı (p=0.023) idi. Çok değişkenli analizde genel sağkalım üzerine anlamlı etkili olan tek faktörün eşlik eden CMV reaktivasyonu olduğu görüldü [p=0.004; HR: 4.24 (1.608-11.183)]. Allojeneik HKHN yapılan hastalarda altta yatan hastalığın durumu veya GvHH nedeniyle devam eden immünsupresyon viral enfeksiyonlara yatkınlık yaratmaktadır. Eş zamanlı gelişen fırsatçı enfeksiyonlar klinik seyri olumsuz yönde etkilemektedir. Öncelikle gerekli korunma önlemlerin alınması, sonrasında erken tanı, uygun tedavi ve eşlik eden diğer komplikasyonların etkin yönetimi ile klinik başarı oranlarının yükseleceği öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Allojeneik kök hücre nakli; Viral solunum yolu enfeksiyonları

Kaynaklar

1. Alzahrani RS et al. Outcome of respiratory viral infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Transplant Proc 2024;56(1):186-190.
2. Sim SA et al. Viral respiratory tract infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients in the era of molecular testing. Biol Blood Marrow Transplant 2018;24(7):1490-1496.
3. Marinelli T et al. Respiratory viruses cause late morbidity in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2020;26(4):782-788.
4. Ogimi C et al. Novel factors to predict respiratory viral disease progression in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2022;57(4):649-657.
5. Abbas S et al. Respiratory viruses in transplant recipients: more than just a cold. Clinical syndromes and infection prevention principles. Int J Infect Dis 2017;62:86-93.
6. Atilla E et al. Upper respiratory viral infections in patients with haematological malignancies after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study. Antivir Ther 2018;23(6):523-527.
7. Campbell AP et al. Clinical outcomes associated with respiratory virus detection before allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Clin Infect Dis 2015;61(2):192-202.

Toplam Sağkalım



Tablo 1. Hasta Özellikleri	
Yaş (yıl) [ortanca(aralık)]	48 (18-72)
Cinsiyet (E/K) [n(%)]	79/53
Tanı [n(%)]	
Akut miyeloid lösemi	60 (45.4)
Akut lenfoblastik lösemi	30 (22.7)
Miyelodisplastik sendrom	13 (9.8)
Hodgkin dışı lenfoma	8 (6.1)
Multipl miyelom	6 (4.5)
Primer miyelofibrozis	5 (3.8)
Hodgkin lenfoma	3 (2.3)
Talasemi majör	3 (2.3)
Kronik lenfositik lösemi	2 (1.5)
Kronik miyeloid lösemi	1 (0.8)
Ağır aplastik anemi	1 (0.8)
Verici Tipi [n(%)]	
HLA tam uyumlu kardeş	74 (56.1)
HLA uyumsuz akraba	2 (1.5)
HLA tam uyumlu akraba dışı	17 (12.9)
HLA uyumsuz akraba dışı	15 (11.3)
Haploidentik	24 (18.2)
Viral Solunum Yolu Enfeksiyonu Sırasında:	
Hastalık durumu [n(%)] Remisyon / Aktif hastalık	109 (82.6) / 23 (17.4)
İmmünsupresif tedavi [n(%)]	85 (64.4)
Kortikosteroid tedavisi [n(%)]	29 (22)
Ruksolitinib [n(%)]	12 (9.1)
Graft versus host hastalığı [n(%)]	50 (37.9)
Sitomegalovirüs reaktivasyonu [n(%)]	33 (25)
Epstein-Bar virüs reaktivasyonu [n(%)]	9 (6.8)
Hipogamaglobulinemi [n(%)]	34 (25.8)
Eşlik eden radyolojik bulgu [n(%)]	30 (22.7)
Hipoksi [n(%)]	19 (14.4)
İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon [n(%)]	10 (7.6)
İnvaziv mekanik ventilasyon [n(%)]	8 (6.1)
İkincil enfeksiyon [n(%)]	37 (28.2)
C reaktif protein (mg/L) [ortanca(aralık)]	26 (1.75-405)
Mutlak nötrofil sayısı (µL) [ortanca(aralık)]	2685 (0-17000)
Mutlak lenfosit sayısı (µL) [ortanca(aralık)]	1000 (0-6100)
Mutlak monosit sayısı (µL) [ortanca(aralık)]	435 (0-4200)
İzlem Süresi (gün) [ortanca(aralık)]	693 (44-2505)

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-08

Referans Numarası: 120

ENDOTELYAL AKTİVASYON VE STRES İNDEKSİ (EASIX) SKORLARI ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN SONUÇLARINI ÖNGÖRÜR MÜ?

Elçin Erdoğan Yücel, Aybüke Olgun, Oktay Bilgir, Zehra Narlı Özdemir

İzmir Şehir Hastanesi

Giriş: Allojenik kök hücre nakli tedavisinde endotel fonksiyon hasarı ile karakterize çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. EASIX (endotelial aktivasyon ve stres indeksi) LDH, serum kreatinin ve trombosit değerleri temel alınarak hesaplanan, endotel işlev bozukluğunu öngörebilmek için geliştirilen bir skora sistemidir. Bu çalışmada nakil sürecinin farklı günlerindeki EASIX skorlarının, nakil sonuçları ile ilişkisi araştırılmıştır.

Method: Bu çalışmada Şubat 2024- Şubat 2025 tarihleri arasında merkezimiz erişkin kök hücre nakli ünitesinde gerçekleştirilen allojenik periferik kök hücre nakil (APKHN) hastalarının verileri retrospektif olarak analiz edildi. Veriler hastane işletim sistemi (Keydata®) ve hasta nakil dosyalarından elde edildi. Her hasta için hazırlık rejimi öncesi (-8. gün), kök hücre infüzyon günü (0. gün), +7. Gün, +15. Gün ve +30. Gün EASIX skorları

hesaplandı. Easix skoru 'laktat dehidrogenaz (U/L) × kreatinin (mg/dL)/trombositler (L başına 10⁹ hücre)' formülü ile hesaplandı.

Olguların tüm demografik özelliklerinin yanı sıra, hematopoetik kök hücre nakli komorbidite indeksi (HCT-CI) skorları, hastalık risk indeksi (DRI) sınıfları, engraftman süreleri, hastanede yatış süreleri, graft versus host hastalığı (GVHH) görülme sıklıkları gibi parametreler ve sağ kalım verileri kaydedildi.

Sağkalım hesaplamaları için Kaplan-Maier analizi, EASIX skorlarının kesirim değerlerinin belirlenmesi için ROC (receiveroperatingcurve) analizi, parametrik dağılım göstermeyen grupların karşılaştırılması için Mann Whitney U, Ki-kare testleri ve EASIX skorları ile değişkenler arasındaki ilişkinin gücünü ve yönünü göstermek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

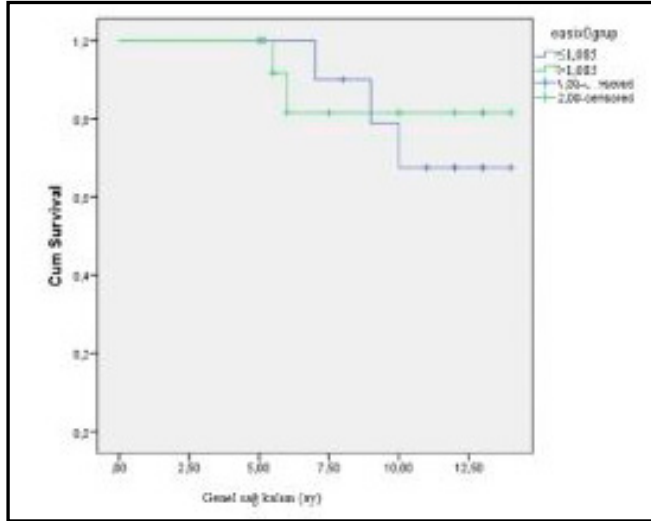
Bulgular: Çalışmaya 11 (%44) kadın, 14 (%56) erkek toplam 25 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri Tablo 1'de ve farklı günlerdeki EASIX skorlarının ortanca değerleri Tablo 2'de verildi. Miyeloablative hazırlık rejimi (MAC) uygulanan hastalarda, azaltılmış yoğunluklu (RIC) ve miyeloablative olmayan hazırlık (NMA) rejimlerine kıyasla Easix⁰ skoru anlamlı yüksek saptandı (p=0.007). Nötrofil engraftman süreleri ile EASIX⁸ ve EASIX³⁰ arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0.03 ve p=0.002 sırasıyla). Trombosit engraftman süreleri ile EASIX⁰, EASIX¹⁵, EASIX³⁰ arasında pozitif korelasyon ilişkisi saptandı (sırasıyla p=0.019, p=0.003, p=0.004). EASIX skorları ile hastanede yatış süresi ve nöks arasında ilişki saptanmadı (p>0.05). EASIX⁰ ile akut GVHD arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.006, %95CI 9.57-1.90). EASIX⁰ için ROC analizi ile kesme değeri 1.0850 olarak belirlendi. EASIX⁰ ≤1.085 olan hastalarda genel sağ kalımın daha uzun olduğu görüldü (p=0.03 %95CI 10.6-13.9) (Şekil 1).

Sonuç: Çalışmamızın ön verileri endotel hasarının artmasının nakil sonuçlarına ve toplam sağkalıma olumsuz etkisi olabileceğini göstermektedir. Endotel hasarının göstergesi olarak farklı günlerde hesaplanan EASIX skorlarının nakil sonuçlarını ön gördürecektir kesme noktalarını belirlemek için çalışmamız devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, sağ kalım

Kaynaklar

Sanchez-Escamilla M, Flynn J, Devlin S, Maloy M, Fatmi SA, Tomas AA, Escibano-Serrat S, Ponce D, Sauter CS, Giralt SA, Scordo M, Perales MA. EASIX score predicts inferior survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2023 May;58(5):498-505.



Şekil 1. Easix0 ile genel sağ kalım grafiği (p=0.03)

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri	
Yaş (yıl) (ortanca)	50 (20-69)
Cinsiyet (n, %)	
Kadın	11 (44)
Erkek	14 (56)
Tanı (n, %)	
AML	23 (92)
ALL	1 (4)
Aplastik anemi	1 (4)
DRI (n, %)	
Düşük	2 (8)
Orta	17 (68)
Yüksek	5 (20)
Çok yüksek	1 (4)
HCT-CI skoru (n, %)	
Düşük (0)	4 (16)
Orta (1-2)	20 (80)
Yüksek (≥3)	1 (4)
Verici (n, %)	
Akraba dışı	
Tam uyumlu akraba dışı	7 (28)
Uyumsuz akraba dışı	10 (40)
Akraba	
Tam uyumlu akraba	4 (16)
Uyumsuz akraba	1 (4)
Haploidentik nakil	3 (12)
Hazırlık rejimi (n, %)	
NMA	2 (8)
RIC	9 (36)
MAC	14 (56)
Nötrofil engraftmanı (gün) (ortanca)	13 (10-19)
Trombosit engraftmanı (gün) (ortanca)	12 (9-29)
Hastanede yatış (gün) (ortanca)	33 (23-59)
Akut GVHD (n, %)	4 (16)
Kronik GVHD (n, %)	1 (4)
SOS/VOD (n, %)	0
Trombotik mikroanjyopati (ilk 100 gün) (n, %)	0
Hastalık nöksü (n, %)	4 (16)
Nakil ilişkili mortalite (n, %)	3 (12)

Tablo 2. Hastaların naklin farklı günlerindeki EASIX skorları	
-8. Gün (ortanca) (min-maks.)	1,22 (0,24-10,59)
0. Gün (ortanca) (min-maks.)	1,09 (0,34-24,88)
+7. Gün (ortanca) (min-maks.)	4,69 (1,31-2660)
+15. Gün (ortanca) (min-maks.)	2,52 (0,17-22,63)
+30. Gün (ortanca) (min-maks.)	2,71 (0,42-72,53)

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-09

Referans Numarası: 116

BAĞIRSAK GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLAR İÇİN VEDOLİZUMAB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Yöntem Yaman, Işık Odaman AI, Murat Elli, Kürşat Özdiilli, Sema Anak

Medipol Mega Üniversite Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji

Arkaplan: Akut graft-versus-host hastalığı (aGVHD), allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonunun (alloHCT) sık görülen bir komplikasyondur ve morbidite ile mortalitenin önemli bir nedenidir. Sistemik steroid tedavisi aGVHD'nin birinci basamak tedavisidir, ancak hastaların üçte biri tedaviye dirençlidir. Steroidlere dirençli (SR) ve prognozu oldukça kötü olan steroidlere dirençli gastrointestinal (SDAGI) aGVHD'nin standart bir tedavisi yoktur. Vedolizumab, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının

tedavisinde yaygın olarak kullanılan anti- $\alpha\beta 7$ monoklonal integrin antikorudur ve yakın zamanda SD AGI'li yetişkin hastalarda etkinliği incelenmiştir. Ancak çocuk yaş grubunda deneyim nadirdir. Bizlerde burada vedolizumab ile tedavi edilen SR LGI aGVHD'li çocuk ve ergenlerin tek merkez retrospektif bir çalışmasını sunuyoruz.

Yöntemler: Bu çalışma Haziran 2023 ile Eylül 2024 tarihleri arasında Medipol Üniversitesi'nde tedavi edilen çocuk ve genç hastalarla ilgili gözlemsel, retrospektif bir çalışma olarak planlandı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 11 (2 yıl 7 ay-16 yıl 11 ay) olan 7 hasta dahil edildi. Hastaların çoğunluğu erkek idi (%71,5), malign hastalık oranı (%71,5) idi. Tüm hastalara kemik iliği nakli için miyeloablative koşullandırma uygulanmıştı. GVHD organ tutulumu vedolizumab tedavisinin başlangıcında sadece GI tutulumu (n=4), GI+ cilt (n=2), GI + karaciğer (n=1) vardı. Tüm hastalarda şiddetli SR LGI aGVHD (evre 3-4) GI sorunu vardı. Vedolizumab'ın ilk dozundan önce hastalık durumu, GI GVHD evrelemesi, ilk vedolizumab dozundan sonra çeşitli zaman noktalarında değerlendirildiğinde yedi hastanın dördünde belirgin iyileşme görüldü. Bu hastalara prednizolon, etanersept, basiliximab, ruksolitinib, ekstrakorporeal fotoferez ve mezenkimal kök hücre infüzyonları ile etkisiz tedavi sonrasında kurtarma tedavisi olarak Vedolizumab verildi. Vedolizumab 3 veya 4 tedavi (3 hasta) veya 5-6 tedavi sonrası (4 hasta) yardımcı tedavi olarak verildi. Vedolizumab dozajı, önerilen yetişkin dozu olan doz başına 300 mg'a dayanılarak, hastanın ağırlığına göre aşağıdaki şekilde azaltıldı: <10 kg için 100 mg, 10-25 kg için 150 mg, >25 kg için 300 mg, 0, 2, 6. haftalarda ve gerekirse bundan sonra her 6-8 haftada bir. 3 dozun ortalama değeri (2-5 aralığı) vedolizumab verildi. Tedaviden sonraki +28. günde bağırsak yanıtları %71,5'lik genel yanıt oranları şöyleydi (3 tam yanıt, 2 kısmi yanıt ve 2 yanıtız). Takip süresi (3-18 ay arası) sonrasında üç hasta tamamen iyileşti, bir hasta ise lösemi-den, Üç hasta ise GVHD ve komplikasyonlarından kaybedildi.

Anahtar kelimeler: Graft versus host hastalığı, vedolizumab

rejimimizin sonuçlarını, SCD'li pediatrik hastalarda, yüksek riskli preHSCt klinik özellikleri olanlarda veya HLA-özdeş aile vericisi olmayanlarda bile mükemmel genel sağ kalım, ihmal edilebilir GVHD ve düşük toksisite ile gösterdik.

Anahtar kelimeler: orak hücreli anemi, kök hücre nakli

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-11

Referans Numarası: 10

ÇOCUKLARDA KEMİK İLİĞİ NAKLİ SONRASI GÖRÜLEN NÖROLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Enes Çandır¹, Rahime Hasna Öz Güler¹, Murat Elli², Işık Odaman Al², Betül Aydın Kılıç³, Yöntem Yaman³

¹Istanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları

²Istanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkolojisi

³Istanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Nörolojisi

Kemik iliği nakli, çocuklarda ve erişkinlerde hematolojik, onkolojik, immünolojik ve genetik hastalıklarda kullanılan bir tedavi şeklidir. Kemik iliği nakli sırasında gelişen komplikasyonların bir kısmını oluşturan nörolojik komplikasyonlar, hastalarda morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Çalışmamızda İstanbul Medipol Mega Üniversitesi Hastanesinde Ocak 2015-Aralık 2022 tarihleri arasında pediatrik kemik iliği nakli ünitesinde yatan ve hematopoietik kök hücre nakli olan hastaların; tanısı, donör kaynağı, hazırlık rejimi, profilaktik ve tedavi olarak aldığı immünsupresif türü, diğer sistem komplikasyonları, nakil öncesi çekilen elektroensefalogram (EEG) bulguları, nakil öncesi veya sonrası çekilen kraniyal magnetik rezonans görüntüleme (MR) bulguları başta olmak üzere çeşitli etkenlerin nörolojik komplikasyonlar ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların %17'sinde kemik iliği nakli sonrası nörolojik komplikasyon görülmüştür ve en sık görülen nörolojik komplikasyon %57,7 ile nöbet olmuştur. Nöbet geçiren hastaların %59,9'unda PRES dışı nedenler, %40,1'inde ise ilaç-radyasyon toksisitesi nedeniyle görülen posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) sorumlu bulunmuştur. Çalışmamızda immünsupresif profilaksi kullanan (allojenik nakil olan) hastalarda nörolojik komplikasyon görülme sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır (p=0,003). Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) gelişen hastalarda nörolojik komplikasyon görülme oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0,028). Graft-versus host hastalığı (GVHD) gelişen hastalarda nörolojik komplikasyon gelişme oranı anlamlı düzeyde daha yüksek görülmüştür (p=0,001). Bunun yanında sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu gelişen hastalarda nörolojik komplikasyon görülme oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0,009). Nörolojik komplikasyon gelişen hastalarda mortalite oranı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0,011). Sonuç olarak kemik iliği nakli sonrası görülen nörolojik komplikasyonların, hastalarda nakil sonrası görülen diğer sistem komplikasyonlarıyla bağlantılı olabileceği ve mortaliteye yol açabileceği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği nakli, nöbet, nörolojik komplikasyon

Kaynaklar

- 1.Bendorf, A., & Kerridge, I. H. (2011). Ethical issues in bone marrow transplantation in children. Journal of paediatrics and child health, 47(9), 614-619. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2011.02165.x>
- 2.LaRocco, M. T., & Burgert, S. J. (1997). Infection in the bone marrow transplant recipient and role of the microbiology laboratory in clinical transplantation. Clinical microbiology reviews, 10(2), 277-297. <https://doi.org/10.1128/CMR.10.2.277>
- 3.Balassa, K., Danby, R., & Rocha, V. (2019). Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. British journal of hospital medicine (London, England : 2005), 80(1), 33-39. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.1.33>
- 4.Barriga, F., Ramirez, P., Wietstruck, A., & Rojas, N. (2012). Hematopoietic stem cell transplantation: clinical use and perspectives. Biological research, 45(3), 307-316. <https://doi.org/10.4067/S0716-97602012000300012>
- 5.Levine, D. S., Navarro, O. M., Chaudry, G., Doyle, J. J., & Blaser, S. I. (2007). Imaging the complications of bone marrow transplantation in children. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc, 27(2), 307-324. <https://doi.org/10.1148/rq.272065088>
- 6.Handa, R., Iijima, S., Oshima, K., Hoshi, M., Makari, Y., Miyake, Y., ... & Kikkawa, N. (2007). Three successful cases with CPT-11+ CDDP chemotherapy where S-1 failed to respond to recurrent gastric cancer. Gan to Kagaku ryoho. Cancer & Chemotherapy, 34(12), 2108-2110.

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

P-10

Referans Numarası: 128

ORAK HÜCRELİ ANEMİDE PEDIATRİK ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nurgül Yönyül¹, Ali Bülent Antmen¹, İlgen Şaşmaz^{1,2}, Mine Bağışlar¹

¹Acıbadem Adana Hastanesi

²Çukurova Üniversitesi

Giriş: Orak hücre hastalığı (SCD), dünya çapında milyonlarca insanı etkileyen ve morbidite ve erken ölüme neden olan en yaygın kalıtsal monogenik bozukluklar arasındadır. SCD, glutamik asit yerine altıncı amino asit pozisyonunda bir valin kodlayan hemoglobin beta genindeki tek bir nokta mutasyonundan kaynaklanır. HSCT, geleneksel olarak yalnızca şiddetli SCD ve felç, tekrarlayan akut göğüs sendromu, bozulmuş nöropsikolojik işlev, tekrarlayan vazo-oklüzif kriz, orak akciğer hastalığı veya nefropati gibi komplikasyonları olan hastalar için ayrılmış bir küratif yaklaşımdır. Merkezimizde orak hücre hastalığı olan pediatrik hastalardaki nakil deneyimlerimizi bildiriyoruz.

Method: Türkiye'de Acıbadem Adana Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde 2013-2024 yılları arasında toplam 594 allojenik hematopoietik kök hücre nakli gerçekleştirildi. Bunlardan 21'i orak hücre hastalığıydı. Tıbbi kayıtlar ve tedavi yöntemleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Sonuç: Bu çalışmada, yaşları 3 ila 17 arasında değişen ve ortalama 10,1 yıl olan 21 hasta değerlendirildi. Dokuz hasta erkek, 12'si kadındı. Üç hastaya akraba olmayan bir donörden (MUD) HSCT yapıldı. İlk altı hastadan sonra treosulfan, hedeflenen busulfan ile değiştirildi. ATG, tiyotepa, fludarabin ve treosulfan ve nakil sonrası siklofosfamid ile şartlandırılan 15 hastayı dahil ettik. Ciddi bir toksisite görülmedi. Bir MUD hastası SCD'nin tekrarlama ile sekonder greft başarısızlığı yaşadı ve bu hasta ikinci bir nakil geçirdi. Hastalarımızda dört CMV reaktivasyonu ve bir EBV reaktivasyonu gelişti. Akut GVHD $\geq$ IIII gözlemlendi. Sadece iki hastada şiddetli kronik GVHD görüldü ve bu iki hasta şiddetli GVHD ve sepsis nedeniyle öldü. 19 hasta hayatta ve hala GVHD'siz olarak takip ediliyor.

Tartışma: Bu retrospektif çalışmada, transplantasyon sonrası siklofosfamid kullandığımız azaltılmış toksisiteli miyeloablative şartlandırma

Tablo 1. Nörolojik komplikasyon varlığı ile demografik özelliklerin karşılaştırılması

Cinsiyet	Nörolojik Komplikasyon Var	Nörolojik Komplikasyon Yok
Erkek	%16,6	%83,4
Kız	%17,2	%82,8

Tablo 2. Nörolojik komplikasyon varlığı ile GVHH gelişimi özelliklerinin karşılaştırılması

	Nörolojik Komplikasyon Var	Nörolojik Komplikasyon Yok
GVHH gelişimi var	%25	%75
GVHH gelişimi yok	%10,6	%89,4

Pediyatrik Konular

P-12

Referans Numarası: 93

PEDİYATRİK ALLOJENİK KÖK HÜCRE DONÖRLERİ HAKKINDA NAKİL EKİBİNİN ETİK SÖYLEMLERİ: ÇOK MERKEZLİ NİTELİKSEL DART ARAŞTIRMASI

Şükür Keleş¹, Hasan Fatih Çakmaklı², Gülay Sezgin³, İbrahim Eker⁴, Hülya Bilgen⁵, Serap Aksoylar⁶, İlknur Kozanoğlu⁷, Can Boğa⁷, Elif İnce²

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi Ve Etik Anabilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Ve Kemik İliği Nakli Bilim Dalı

⁴Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

⁵Medipol Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu

⁶Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

⁷Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Pediyatrik allojenik kök hücre donör seçimi ve uygulanan tıbbi müdahalelerde etik konuların uzmanlık derneklerinin yayınladığı kılavuzlarda detaylı bir biçimde açıklanmaya çalışıldığı dikkati çekmektedir (1,2). Türk Hematoloji Derneği bünyesinde faaliyet gösteren Donör Araştırmaları Takımı (DART), donörlerle ilgili meselelerde ilgili bütün paydaşlar arasında etik bilincin yaygınlaştırılmasına çaba gösteren oluşumlardan biridir (3,4).

Bu araştırma kapsamında hekim, hemşire, biyolog, psikolog, sosyal hizmet uzmanı ve konu ile ilgili öteki profesyonellerden oluşan nakil ekibi üyelerinin pediyatrik allojenik kök hücre nakil sürecinde yaşadıkları deneyimlere ulaşmak ve elde edilen verileri etik açıdan değerlendirmek amaçlanmaktadır.

Yöntem: Niteliksel alan araştırması yürütülen bu çalışmada 3 Kasım 2022 - 6 Temmuz 2023 tarihleri arasında pediyatrik allojenik kök hücre nakli yapan devlet ve vakıf üniversite hastanelerinde, eğitim ve araştırma hastanelerinde, özel merkezlerde görev alan 19 hekim ve ayrıca, nakil sürecinde çeşitli sorumluluklar üstlenen farklı meslek profesyonellerinden oluşan 11 nakil ekip üyesi olmak üzere 8 farklı şehirden toplam 31 katılımcıyla, 15-55 dakika arasında değişen sürelerde yüz yüze ve çevrimiçi (online) derinlemesine görüşmeler yapılmıştır.

Görüşmelerden elde edilen verilerin analizinde "Nitel Araştırma Raporlama Standartları Kontrol Listesi (Standards for Reporting Qualitative Research checklist, SRQR)" ve "Nitel Araştırma Raporlama Kriterleri Birleştirilmiş Kontrol Listesi, (Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research checklist, COREQ)" dikkate alınmış, tematik içerik analiz yöntemiyle veriler değerlendirilmiştir (5-7).

Araştırma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (26.09.2022 tarih ve 13 No.lu Karar) ve katılımcıların aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Bulgular: Araştırma bulguları "Donör Güvenliği ve Temel Etik Değerler" ve "Klinik Etik Danışmanlığın Kapsamı ve Sınırlılıkları" tema kümeleri (theme clusters) ve ilgili temalar (themes) altında toplanmış olup nakil ekip üyelerinin rol, görev ve sorumlulukları dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

Pediyatrik allojenik kök hücre nakli sürecinde katılımcılar hem hastanın hem de donörün üstün çıkarının bir arada nasıl korunabileceğine yönelik görüşlerini paylaşmışlardır. Katılımcıların görüşleri bir yandan hastaya yarar sağlamaya çalışırken diğer yandan donöre zarar vermemek amacıyla

donör güvenliğini korumaya yönelik alınan önlemlerin neler olduğunu da içermektedir. Katılımcıların söylemleri, nakil ekibinde görevli her bir üyenin aynı zamanda pediyatrik donör savunucusu rolüne de işaret etmektedir. Bununla birlikte, katılımcıların bir bölümü, etik bir ilkenin veya mesleki etik bir değer harcanmasının kaçınılmaz olduğu bir etik ikileme karşılıklarında, olanaklı olursa, klinik etik danışmanla bu ikilemi tartışmak isteyebileceklerini ifade etmişlerdir. Diğer yandan, çalışma kapsamında klinik etik danışmanlığın sınırlılıklarına dikkat çeken düşüncelere de ulaşılmıştır.

Sonuç ve Öneriler: Pediyatrik allojenik kök hücre nakli sürecinde sorumluluk üstlenen nakil ekibi üyelerinin yaşadıkları deneyimlere ulaşılan bu araştırmada elde edilen veriler etik açıdan değerlendirilmiştir. Katılımcıların söylemleri, donör meselelerine odaklanan klinik etik danışmanlığın yapılandırılmasına ve yaygınlaştırılmasına gereksinim duyulduğunu düşündürmektedir. Bu doğrultuda pediyatrik donörlerle ilgili etik konuların ve klinik etik karar verme süreçlerinde dikkate alınan unsurların hem hematoloji uzmanlık eğitimine hem de tıp etiği doktora programlarına entegre edilmesi öneriler arasında yer almaktadır.

Anahtar kelimeler: Pediyatrik donör, donör güvenliği, etik ikilem, klinik etik danışmanlık

Kaynaklar

- EBMT Kılavuzu. Erişim adresi: <https://www.ebmt.org/education/ebmt-handbook> Erişim Tarihi: 27 Şubat 2025
- THD Kanıta Dayalı Hematopoietik Kök Hücre Donör Kılavuzu. Erişim adresi: <https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/DONOR-KLAVUZU-2020.pdf> Erişim Tarihi: 27 Şubat 2025
- Keleş Ş, İnce E, Boğa C. Türk Hematoloji Derneği Kök Hücre Nakli Akademisi Donör Araştırmaları Takımı (DART). TJOB. 2024;11(2):43-5
- Keleş Ş, Boğa C, Tekkeşin F, Özen İ, Kozanoğlu İ (2022). An Approach to Pediatric or Mentally Deficient Donors from a Bioethical Perspective: Considerations and Recommendations on Behalf of the Donor Research Team of the Turkish Society of Hematology (DART). Turkish Journal of Hematology, 39(3), 213-221. 10.4274/tjh.galenos.2022.2022.0172 (Corresponding Author: Kozanoğlu, İ.)
- O'Brien BC, Harris IB, Beckman TJ, Reed DA, Cook DA. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. Acad Med. 2014 Sep;89(9):1245-51.
- Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. Int J Qual Health Care. 2007;19(6):349-357.
- Lindseth A, Nornberg A (2004) A phenomenological hermeneutical method for researching lived experience. Scand J Caring Sci, 18: 145-53.

Hücre Terapisi / Hücre Tedavisi

P-13

Referans Numarası: 184

ÇOCUKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU UYGULAMASI

Merve Tellioglu Saraslan, Ebru Yılmaz, Deniz Koçak Göl, Alper Özcan, Veyssel Gök, Musa Karakükçü

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri

Giriş ve Amaç: Donör lenfosit infüzyonu (DLI), bir donörün periferik/kemik iliği kanından alınan lenfositlerin, aynı donörden kök hücre nakli yapılmış olan hastaya verildiği bir hücrel immünoterapi biçimidir. Allojenik hematopoetik kök hücre nakli(HKHN) sonrası; relapsın önlenmesi, relapsın tedavisi, kimerizmin artırılması, immün yapılanmanın hızlandırılması, viral enfeksiyonların tedavisi amacı ile kullanılabilir. DLI uygulamasını kısıtlayan en önemli nedenler ise aplazi ve graft versus host hastalığı(GVHH)'dır. Bildirimizde, kliniğimizde HKHN sonrası DLI tedavisi uyguladığımız vakaların özelliklerini ve sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji ve Kemik İliği Nakli Merkezi'nde Ocak 2014-Şubat 2025 tarihleri arasında HKHN sonrası DLI yapılmış 0-18 yaş aralığındaki 81 hasta dahil edildi. DLI tedavisi alan hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya ortalama yaşı 77 ay olan 81 hasta (34 kız, 45 erkek) dahil edildi. DLI yapılan 81 hastanın 67'sine (%82) hematolojik malignite, 9'una(%11) immün yetmezlik, 3'üne (%4) hemoglobinopati, 2'sine (%3) metabolik hastalık nedeniyle nakil yapıldı. Hastaların %48'ine en sık tam uyumlu akraba vericiden (MSD/MFD), %29'una haploidentik, %22'ine tam uyumlu akraba dışı vericiden (MUD) nakil yapıldı. 81 hastaya toplamda 284 kez DLI verildi. Uygulamaların 163'ünde dondurulmuş ürün (haploidentik/MUD), 121'inde taze ürün (MSD/MFD) kullanıldı. İlk DLI uygulama ortalama

günü nakilden sonra 73. gün, iki DLI uygulaması arasında geçen ortalama süre 29 gündü. DLI uygulaması en sık profilaksi(%40) sebebiyle, daha az sıklıkla mix kimerizm(%38), relaps(%13) ve viral enfeksiyon(%18) sebebiyle yapıldı. Endikasyon ve nakil tipine bağlı olarak değişmekle birlikte en az 1×10^5 CD3 hücre/kg, en fazla 1×10^7 CD3 hücre/kg dozuyla hücre transfüze edildi. DLI 45 (%56) hastada tedavi sürecine olumlu yönde etki etti. 5 hastada DLI öncesi GVHH öyküsü mevcuttu ama hastalar DLI yapıldığı sırada tamamen iyileşmişti. Bu hastaların hiçbirinde DLI sonrası GVHH nüksü görülmedi. DLI sonrası hastaların 5'inde (%6) GVHH gelişti. DLI yapılan hastaların genel sağ kalım oranı %65 oldu.

Sonuç: Donör lenfosit infüzyonu, HKHN yapılan çocuklarda yararlı bir hücrel immünoterapi biçimidir. Lösemilerde greft versus lösemi (GVL) etkisini indükleyerek nüksetmesini önlemede etkili olmaktadır. Primer immün yetmezlikler gibi benign hematolojik hastalıklara yapılan nakillerde ise düşük yoğunluklu hazırlık rejimleri kullanımıyla mix kimerizm görülmektedir. DLI, bu durumlarda da mevcut greftin güçlendirilmesiyle greft reddini önlemeye yardımcı olabilir. DLI uygulama için donörden az miktarda kan yeterli olacağından donör için güvenli aynı zamanda düşük maliyetli bir prosedürdür. DLI sonrası gelişebilecek yan etkilerin bilinen yakın takibi ve özellikle DLI sonrası gelişebilecek GVHH için klinik bulgularla dikkatli olunması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Donör Lenfosit Infüzyonu, Hematopoietik Kök Hücre Nakli

■ Akut Lösemi

P-14

Referans Numarası: 59

AKUT LÖSEMİ VE MYELODİPLASTİK SENDROM (MDS) TANILI HASTALARDA İKİNCİ NAKİL SONUÇLARI

Çem Kis, Duygu Nurdan Avcı, Osman Şahin, Mutlu Kasar, Mahmut Yeral, Hakan Özdogu, Can Boga

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi

Giriş: Allojenik hematopoietik hücre nakli (HCT), akut lösemi için potansiyel olarak küratif bir tedavi seçeneğidir. Hastalar HCT'den sonra uzun süreli hastalısız remisyonlar elde edebilseler de, hastalığın nüks etmesi tedavi başarısızlığının başlıca nedeni olmaya devam eder ve genellikle düşük sağ kalıma yol açar; nükseden hastaların yalnızca %10-20'si iki yıldan fazla yaşar (1). Birçok çalışma, ikinci Hemopoietik kök hücre naklin'den sonraki sonucun en önemli belirleyicilerinin ilk HCT'den sonraki remisyon süresi ve ikinci HCT sırasındaki hastalık durumu olduğunu bildirmiştir (2-5).

Amaç: Amaç: Relaps akut lösemi ve MDS tanılı ikinci allojenik kök hücre nakli sonuçlarını belirlemek ve genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) sonuçlarını değerlendirmek.

Materyal-Metod: 2014-2024 yılları arasında merkezimizde birinci nakil sonrası relaps/refrakter Akut lösemi ve MDS tanılı ikinci allojenik kök hücre nakli olan hastalar retrospektif olarak inceledik.

Bulgular: Merkezimizde son 10 yılda ikinci kök hücre nakli yapılan hasta özellikleri ve bulgular tablo-1'de özetlenmiştir. Toplam 11 hasta, erkek 5, kadın 7 hasta hastalık grupları akut myeloid lösemi (7) akut lenfoblastik lösemi (1) MDS (3) oluşmaktadır. Üç hasta exitus bunların ikisinde ikinci nakil esnasında refrakter 100.gün değerlendirmesinde refrakter exitus nedeni hastalık ilişkili, bir hasta remisyonunda nakil uygulanmış 100 gün değerlendirmesinde remisyonunda olup exitus enfeksiyon ilişkilidir. İkinci nakil sonrası median OS 29 ay, median PFS 19.5 ay bulunmuştur.

Tartışma: Bu çalışmada merkezimizde son 10 yıl içinde ikinci nakil olan akut lösemi ve MDS hastaları retrospektif olarak değerlendirilmiş ve sonuçları incelenmiştir.

Çalışmamızda İkinci nakil sonrası median OS 29 ay, median PFS 19.5 ay bulunmuştur. 11 hastanın 8 inde HCT skoru (%72) düşük risklidir. 6 hastada ikinci nakil esnasında remisyonudur. Yapılan bir çalışmada ikinci nakil sonrası HCT skoru 2'nin altında olması ve ikinci nakile remisyonunda girilmesi toplam OS ve PFS üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (6).

Relaps mortalite oranı %18.1 iken bir çalışmada ikinci nakil sonrası relaps mortalite oranı %72 bulunmuştur. Bu durum çalışmada HCT yüksek risk hasta grubunun %51 olması, ikinci nakil esnasında refrakter hasta oranının %48 olmasına bağlı olabilir (6).

Sonuç: Bu çalışmamızda vaka sayısı kısıtlı olmak ile birlikte ikinci nakil sonrası OS ve PFS üzerinde HCT skorunun ikinci nakil sırasında hastalık durumu etkili olabilir.

Anahtar kelimeler: Akut Lösemi, Myelodisplastik Sendrom, İkinci Kök Hücre Nakli

1. Bejanyan N, Oran B, Shanley R, Warlick E, Ustun C, et al. Clinical outcomes of AML patients relapsing after matched-related donor and umbilical cord blood transplantation. Bone Marrow Transplant. 2014;49(8):1029-35.
2. Hosang C, Saliba RM, Shahjahan M, Estey EH, et al. Disease burden may identify patients more likely to benefit from second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to treat relapsed acute myelogenous leukemia. Bone Marrow Transplantation. 2005;36(2):157-62.
3. Eapen M, Giral SA, Horowitz MM, Klein JP, et al. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. Bone Marrow Transplant. 2004;34(8):721-7.
4. Christopeit M, Kuss O, Finke J, et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. J Clin Oncol. 2013;31(26):3259-71.
5. Michallet M, Tanguy ML, Socié G, et al. Second allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute and chronic leukaemias for patients who underwent a first allogeneic bone marrow transplantation: a survey of the Société Française de Greffe de moelle (SFGM). Br J Haematol. 2000;108(2):400-7.
- 6- Fevzi F, Yalniz, Rima M. Saliba, Uri Greenbaum, et al. Outcomes of second allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia. Transplant Cell Ther. 2021 August ; 27(8): 689-695.

Tablo1. Hasta Karakteristik Özellikleri

Cinsiyet	
Erkek	5
Kadın	6
Yaş	
Median (21-59)	43
Hastalık Grubu	
AML	7
ALL	1
MDS	3
HCT-CI Skoru	
Düşük	8
Orta	2
Yüksek	1
Transplant sırasında hastalık durumu	
Tam remisyon	MRD + (1) MRD- (5)
Relaps	3
Refrakter	2
Donör Durumu	
Tam uyumlu aile içi	7
Akraba dışı	9/10 (3), 10/10 (1)
Kök hücre kaynağı	
Periferik	11
kemik iliği	0
Hazırlama Rejimi	
MA (Myeloablatif)	6
NMA (Non-myeloablatif)	2
RIC (Yogunluğu azaltılmış)	3

Bulgular	
100. gün hastalık durumu	
TR MRD negatif	6
TR MRD pozitif	2
Refrakter	2
Nüks	1
II. nakil sonrası median OS (ay)	29
II. nakil sonrası median PFS (ay)	19.5
Akut GVHD	
Gradel-II	2
Grade III-IV	0
Kronik GVHD	2
Non-Relaps Mortalite	1

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-15

Referans Numarası: 81

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA POSTERİOR REVERSİBL ENSEFALOPATİ SENDROMU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Melek Erdem¹, Ceyhan Bozkurt¹, Başak Adaklı Aksoy², Gizem Zengin Ersoy², Salih Güler³, Türkan Uygur Şahin⁴, Özlem Başoğlu Öner⁵, Selime Aydoğdu², Ayhan Yaman⁶, Gürcan Dikme⁷, Tunç Fışgın²

¹İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, İstanbul

²Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, İstanbul

³Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, İstanbul

⁴Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, İstanbul

⁵Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, İstanbul

⁶Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Bölümü, İstanbul

⁷Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Florya Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü, İstanbul

Giriş: Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT) sonrası en sık görülen nörolojik komplikasyonlardan biridir. PRES, en sık nöbet, baş ağrısı veya değişen mental durum gibi geniş klinik bulgulara sahip reversibl nörolojik bir sendromdur. Bu çalışmada hematopoietik kök hücre nakli yapılan ve PRES kliniği gelişen klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem-Methot: 2015 Ocak-2024 Aralık tarihleri arasında kliniğimizde HSCT yapılan ve PRES gelişen hastaların klinik ve radyolojik özellikleri değerlendirilmiştir.

Sonuçlar: Kliniğimizde son 10 yıl içinde allojeneik HSCT yapılan 726 hastanın 28'inde (%3,8) PRES gelişmiş olup hastaların 13'ü kız, 15'i erkek ve nakil sırasındaki ortalama yaşları 54 ay (5-204 ay) idi. Talasemi major (n:8, %28.6), immün yetmezlik (n:7, %25), ALL (n:3, %11) ve aplastik anemi (n:3, %11) tanılar içinde ilk üç sıradaydı. PRES tablosu, 28 hastanın 22'sinde (%78.5) nakil sonrası ortalama 16. günde (4-180.gün) gelişirken, iki hastada ürün infüzyonu sırasında, 4 hastada ise hazırlık rejimi sırasında gelişti. Profilaktik antikonvülzan kullanımı 13 hastada (%46) mevcut olup, immünespresif olarak 25 hasta (%89) siklosporin, %11 hasta takrolimus + mikofenolat mofetil (MMF) kullanmaktaydı. Eş zamanlı steroid kullanan dört hasta (%14) mevcuttu. Hastaların ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı sırasıyla; 120 (78-40) mmHg ve 80 (40-110 mmHg) idi. Semptomlar arasında en sık nöbet (n:20, %71.4) ve sırasıyla bilinç değişikliği (%18), baş ağrısı ve görme bozukluğu izlendi. Nöbet şekli hastaların %85'inde generalize tonik klonik konvülsiyon şeklindeydi. Yirmi üç hastada kranial MRG değerlendirmesi yapılmış olup 6'ında normaldi ancak 17'sinde (%74) en sık kortikal ve subkortikal parietookspital - parietotemporal bölgelerde T2 ve FLAIR imajlarda hiperintens görünüm mevcuttu. EEG ile değerlendirilen 18 hastanın 4'ünde epileptik, 14'ünde normal aktivite mevcuttu. PRES bulguları sırasında 10 hastada (%64) hipertansiyon mevcuttu. Bir hastada eş zamanlı hipokalsemi izlendi. Nöbet kontrolü en sık parenteral midazolam uygulaması ve ardından levatiresetam idamesi ile yapıldı. On hastada kalsinörün inhibitörü kesilerek MMF tedavisine geçildi, kalan 18 hastanın ilaç dozları regüle edilerek devam edildi. İzlem klinik takibe

göre yapıldı, rutin radyolojik değerlendirme sadece 10 hastada yapıldı ve normal izlendi. On beş hasta (%53.5) izlem amaçlı yoğun bakımda takip edilmiş olup, PRES nedeni ile ölüm görülmemiştir.

Tartışma: HSCT sonrası PRES insidansının %1,1-22 olduğu ve hastalarda HSCT'den günler ila haftalar sonra gelişebildiği gösterilmiştir. Nakil sonrası GVHD'li hastalarda, kalsinörün inhibitörlerinin kullanıldığı hipertansiyonu olan hastalarda risk yüksek olup tanınması ve erken tedavisi önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu

Hastaların genel özellikleri

Özellikler	
Hasta sayısı	28
Yaş, ay, median (min-max)	54 (5-204)
Cinsiyet, n (%)	
Kız	13 (46.5)
Erkek	15 (53.5)
Altta yatan hastalık, n (%)	
Talasemi major	8 (28.6)
İmmün yetmezlik	7 (25)
ALL	3 (10.7)
Aplastik Anemi	3 (10.7)
Kalitsal hemolitik anemi	2 (7.1)
Osteopetrozis	2 (7.1)
Metabolik hastalık	2 (7.1)
JMML	1 (3.6)
Donör tipi, n (%)	
MUD	14 (50)
MSD	6 (21.4)
MFD	3 (10.7)
Haplo	5 (17.9)
HLA, n (%)	
10/10	15 (53.6)
9/10	8 (28.6)
5/10	5 (17.8)
Kök hücre kaynağı	
Kemik iliği	5 (17.8)
Periferik	20 (71.5)
Kemik iliği + periferik	3 (10.7)
Engraftman zamanı, gün (min-max)	
Nötrofil	15 (10-19)
Trombosit	24 (9-49)
İmmünespresif tedavi	
Siklosporin	24 (85.7)
Takrolimus + Mikofenolat mofetil	4 (14.3)
aGVHD, n (%)	
yok	19 (68)
I-II	5 (17.8)
III-IV	4 (14.2)
Venoklüz hastalık, n (%)	
Var	6 (21.4)
Yok	22 (78.6)
CMV, n (%)	
Var	15 (53.6)
Yok	13 (46.4)
BK virüs, n (%)	
Var	6 (21.4)
Yok	22 (78.6)

Hastaların laboratuvar ve görüntüleme özellikleri

Özellikler	
Görüntüleme (MRG/DiFüzyon MRG), n (%)	23 (%82)
MRG bulgusu, n (%)	
Normal	6
Patolojik	17
Lezyonun yeri, n (%)	
Parietookspital	7 (41.2)
Oksipitotemporal	5 (29.3)
Parietotemporal	2 (11.8)
Serebellum	1 (5.9)
Frontal	1 (5.9)
Periventriküler	1 (5.9)
Lezyon yerleşimi, n (%)	
Kortikal	3 (17.6)
Subkortikal	5 (29.4)
Kortikal-Subkortikal	9 (53)
EEG bulgusu, total, n (%)	
Normal	18 (64.3)
Epileptik aktivite	4 (22)
Serum sodyum düzeyi, mmol/L, (±SD)	139 ±3.72
Serum potasyum düzeyi, mmol/L, (±SD)	3.9 ±0.36
Serum kalsiyum düzeyi, mg/dl, (±SD)	8.6 ±0.68
Serum magnezyum düzeyi, mg/dl, (±SD)	1.84 ±0.27
İmmünespresif ilaç düzeyi, (min-max)	
Siklosporin	150 (48-276)
Takrolimus	10 (8-12)
Kan basıncı, mmHg (min-max)	
Sistolik	120 (78-180)
Diyastolik	80 (40-110)

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

P-16

Referans Numarası: 137

ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN HASTALARDA GÜNCEL DOĞURGANLIK DURUMU

Süheyl Asma², Can Boğa¹, Mahmut Yeral¹, Mutlu Kasar¹, Çiğdem Gereklioğlu², Cem Kis¹, Hakan Özdoğu¹

¹Başkent Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Ve Hücre Tedaviler Merkezi

²Başkent Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Ve Hücre Tedaviler Merkezi

Hastaneye yatış gerektiren tipik ağırlı ağırlı krizler ve gelişen doku ve organ hasarı nedeniyle hayatları cehenneme dönen erişkin orak hücre hastaları (OHH), son zamanlarda düşük yoğunluklu hazırlama rejimleri ile yapılan başarılı allojenik periferik kök hücre nakli (Allo PKHN) ile tamamen iyileşme şansı bulmaktadır. Ancak doğurganlık sorununun nasıl etkilendiği açık değildir. Bu çalışmada, azaltılmış busulfan, fludarabin ve anti T-lenfosit globin içeren nakil rejimi, düşük doz toplam vücut ışınlama ve nakil sonrasında graft versus host hastalığından koruma tedavisi olarak da %30 oranında azaltılmış siklofosamid içeren tedavi alan 100 hastada güncel doğurganlık durumu değerlendirildi.

Önceki çalışmada kadınlarda, seks fonksiyon indeksi (FSFI) skorları ve erkeklerde uluslararası erektil disfonksiyon indeksi (IIEF) skorları, nakilden sonraki 2 yılda, nakil öncesine göre değişmemiş bulundu. Kadın hastaların % 44'üne nakil öncesi fertilitite koruma prosedürü uygulandı. 40 yaş altındaki hastaların hiçbirisi, >%94'ünde nakilden sonra 2 yıla kadar amenore gelişti. Düzenli hormonal destek alan hastaların %29'unda adet kanamaları normale döndü. Erkek hastalarda ise %67'si sperm saklama talebini onayladı. Erkek hastaların %10'unda nakil sonrası orta-şiddetli erektil disfonksiyon gelişti. Azospermi oranı nakil öncesine göre artmış olarak bulundu.

Bu çalışmada ise HLA tam uyumlu akraba donörden yapılan önceki çalışma grubunda Allo PKHN den 5 yıl sonrasında üç olguda gebelik gerçekleşti. Birinci olguda 7. yılda ovum transferi yöntemi ile gebelik durumu oldu ve sağlıklı doğum yaptı. İkinci olguda, nakil sonrası amenore gelişti ve sınırlı vaginal kGVH gelişti. Gelişen vaginal stenoz nedeni ile cerrahi tedavi uygulandı. Daha sonra hormon replasman tedavisi ile düzenli menstrual siklus sağlandı. Nakilden 9 yıl sonra hasta spontan gebe kaldı. Üçüncü olgu, 25 yaşında erkek hastanın nakil öncesi 2 çocuğu olduğu ve normal spermogram değerinin olduğu öğrenildi. Başka çocuk sahibi istememesi nedeni ile sperm saklanmadı. Nakilin 2. yılda spermogram testinde azospermi saptandı. Ancak nakilden 7 yıl sonra eşinin spontan gebe kaldığı öğrenildi. Çocuk isteyen 1 erkek olguda tüp bebek tedavisi ile başarılı gebelik elde edildi. Sonuç olarak, düşük yoğunluklu kemoterapi ve radyoterapi içeren rejimle nakil yapılan OHH hastalarında, nakil öncesi infertilite riski dikkate alınarak, sperm veya ovum kriyoprezervasyonu yapılması önemlidir. Ancak güncel rejimler kullanılan nakillerden sonra spontan gebelik gelişimi olabileceği tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Orak Hücreli Anemi, Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Fertilitite, Gebelik

Kaynaklar

Özdoğu H, Boğa C. Turk Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Sickle Cell Disease: Problems and Solutions. J Haematol. 2015 ;32(3):195-205.

■ Akut Lösemi

P-17

Referans Numarası: 117

ÇOCUKLARDA B-ALL TEDAVİSİNDE İNOTUZUMAB ÖZOGAMİSİN DENEYİMİ, TEK MERKEZ

Yöntem Yaman, Işık Odaman AI, Murat Elli, Sema Anak, Kürşat Özdiilli

Medipol Mega Üniversite Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji

Amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocuklarda en sık görülen malignitedir ve 5 yıllık genel sağkalım oranı %90'lardadır. Ancak nükseden ve dirençli B hücreli öncülünün (B-ALL) prognozu kötüdür ve az sayıda hasta standart tedaviyle başarılı bir şekilde kurtarılabilir. CD22, B-ALL'lerin çoğunda (%75-90) pozitif saptanır. Inotuzumab ozogamisinin (IO), CD22 hedefli bir monoklonal antikordur. CD 22 pozitif B-ALL'nin tedavisi için kalikeamisin ilaç konjugatına konjuge edilmiştir. InO vücuda girdikten

sonra B hücrelerinin yüzeyindeki CD22 antijenine bağlanarak hücre içine kalikeamisin salgılar, hedef hücrelerin DNA'sını kırarak hücre apoptozuna yol açar. Burada biz tek merkezde InO ile tedavi edilen B-ALL'li çocuk ve ergenlerle ilgili retrospektif bir çalışmayı bildirdik.

Yöntemler: Bu, İstanbul Medipol Mega Üniversitesi'nde tedavi gören çocuk ve genç hastalar üzerinde yapılan gözlemsel, retrospektif bir çalışmadır.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 11 yıl 2 ay (aralık, 4 yıl -17 yıl) olan 7 hasta dahil edildi. Hematopoietik kök hücre ve CAR-T hücre tedavisinden sonra izole ekstramedüller nüks gelişen hastalardan birine inotuzumab ozogamisinin verildi. İyileşmenin ardından hastaya nakil yapıldı. Hasta transplantasyondan 14 ay sonra halen remisyonda izlenmektedir. Ayrıca t(9;22) pozitif bir hastanın izole ekstramedüller nüksünde de kullanıldı. Üçüncü kök hücre nakli sonrasında olan bu hastada da remisyona sağlandı. Halen tirozin kinaz inhibitörü ve InO kullanan hasta Ino sonrası 1 yıldır relapsız şekilde takip ediliyor. Dört hastaya ise nükseden izole kemik iliği ALL nedeniyle InO başlandı ve tedavi uygulandı. Tüm hastalarda remisyona sağlandı. 2 kür blinatumomab verilmiş olmasına rağmen başarısızlıkla remisyona sağlanamayan bir hastada InO ile remisyona sağlandı. Dört hastaya da nakil yapıldı. Dört kişiden üçü hala hayatıyken bir hasta lösemi relapsı ile kaybedildi. Nüks ALL nedeniyle remisyona girmeyen bir hastada tedaviye InO eklenmesine rağmen hastada remisyona sağlanamadı ve hasta hayatını kaybetti. Hastalarda ila dozu olarak ilk döngü için tüm hastalarda toplam InO dozu döngü başına 1,8 mg/m² olup, 1. Gün (0,8 mg/m²), 8. Gün (0,5 mg/m²) ve 15. Günde (0,5 mg/m²) 3 bölünmüş doz halinde uygulanmıştır. İkinci kürü alan 4 hastada toplam InO dozu siklus başına 1,5 mg/m²'ye düşürülmüştür. Hastalara birlikte herhangi bir kemo-terapötik verilmemiştir. Tedavi sonrasında medüller hastalık 4/5 hastada MRD negatife, ekstramedüller hastalık ise 2/2 hastada PET-CT negatife döndü. Nakil olan hastaların tümüne profilaktik defibrotide başlanmıştır. InO kullanan ve transplantasyon yapılan hiçbir hastada hepatik veno-tıkayıcı hastalık hiçbir hastada tespit edilmedi.

Sonuçlar: InO tedavisinin sonuçları cesaret verici etkinlik ve güvenliği göstermektedir. CD22 pozitif B-ALL tanısı alan çocuklarda InO uygulamasını önerilebilir.

Anahtar kelimeler: inotuzumab ozogamisinin, akutlenfoblastik lösemi

■ Multipl Myelom

P-18

Referans Numarası: 48

MULTİPL MYELOM TANISI İLE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARIN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE NAKİL ÖNCESİ KEMİK İLİĞİ BİYOPSİ PLAZMA HÜCRE ORANININ NAKİL SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİLERİ

Ayşe Nur Koyuncu, Derya Demirtaş, Bilal Aygün, Ayşegül Ezgi Çetin, Didar Yanardağ Açı, Elif Suyanı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Multiple Myelom (MM)'da indüksiyon tedavisi sonrası uygun hastalarda olog kök hücre nakli (OKHN) ile konsolidasyon yapılması standart bir tedavi yaklaşımıdır. OKHN'nin toplam sağkalıma (OS) etkisi olmamakla birlikte progresyonsuz sağkalım (PFS) süresinin uzamasında önemli bir yere sahiptir. Ancak OKHN sonrası erken relaps görülen hastalarda PFS azalabilmektedir. Nakil sonrası erken relaps olabilecek hastaları öngörmek için nakil öncesi kemik iliği plazma hücre oranı kullanılabilir. Çalışmamızda hem merkezin nakil sonuçlarını değerlendirmek hem de nakil öncesi plazma hücre oranlarının nakil başarısı üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Kliniğimizde tanı almış ve olog kök hücre nakli yapılmış toplam 73 MM hastanın verileri incelendi, ikinci kez nakil yapılan hastalar analizden çıkarıldı ve 69 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların 40 (%58)'i OKHN sonrası tedavi aldı ve 2 hastaya 2. Kez OKHN yapıldı.

Sonuçlar: OKHN sonrası yapılan yanıt değerlendirmesinde 45 (%65,2) hasta tam yanıt (TY), 23 (%33,3) hasta kısmi yanıt (KY) olarak değerlendirildi. 1 (%1,4) hasta yanıt değerlendirmesi yapılamadan eks oldu. Nakil sonrası 7 (%10) hasta eks oldu. Ortanca 19 (4-49) aylık takipte OS olasılığı %85 olarak saptandı (şekil 1). Nakil sonrası 31 (%45,6) hasta progres oldu. Progresyonsuz geçen süre ortanca 13 (3-48) ay saptandı. PFS olasılığı %24,8 olarak hesaplandı (şekil 1). OKHN öncesi yanıt durumuna göre

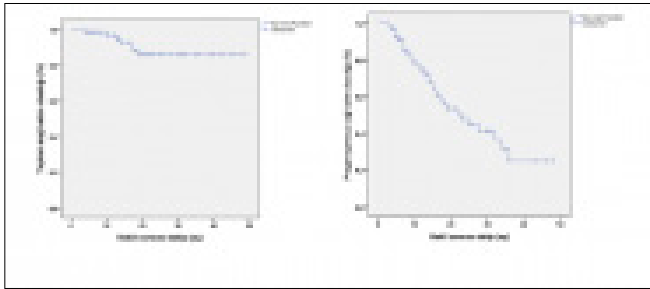
OS olasılığı, TY ve PR olan hastalarda benzer bulundu (%85,1 v.s. %86, p=0,973) (Şekil 2). OKHN öncesi yanıt durumuna göre PFS olasılığı TY olanlarda %13,2, KY olanlarda %35,2 (p=0,682) (Şekil 2). Toplam 60 hastanın OKHN öncesi kemik iliği biyopsi oranına ait veri mevcuttu. Bu hastalarda yapılan analizde OKHN öncesi kemik iliği biyopsi plazma hücre oranı ortalama %4 (0-20) saptandı. OKHN öncesi kemik iliği biyopsi plazma hücre oranının nakil sonrası yanıt etkisi incelendiğinde, plazma hücre oranının nakil sonrası yanıt üzerinde etkisinin olmadığı görüldü (p=0,219, CI: 1,089 (0,950-1,248)). Hastalar ortalama plazma hücre oranına göre gruplara ayrıldı. Plazma hücre oranı ≥ 4 olan 33, < 4 olan 27 hasta saptandı. Gruplara ayrılarak nakil sonrası yanıt arasında ilişki olup olmadığına bakıldı ve bir ilişki bulunamadı (Tablo 2) (p=0,253). OKHN öncesi kemik iliği biyopsi oranına göre (≥ 4 ve < 4) OS olasılıkları benzer saptandı (%87,5 v.s. %77,7, p=0,451) (Şekil 3). OKHN öncesi kemik iliği biyopsi oranına göre (≥ 4 ve < 4) PFS olasılığı ≥ 4 olanlarda %32,2, < 4 olanlarda %9,3 (p=0,151) idi (Şekil 3).

Tartışma: OKHN, MM hastalarında tedavinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Her ne kadar bu hastalık için küratif bir tedavi seçeneği olmasa da progresyonu geciktirmede katkı sağlaması, yönetilebilir kısa dönem yan etkileri ve tedavi ilişkili mortalitenin düşük olması sebebiyle uygun hastalarda sıklıkla başlangıç tedavisinin parçası olarak uygulanmaktadır. MM'da OKHN öncesi iyi bir yanıt elde edilmesi nakil sonuçlarına olumlu yönde etki etmektedir. Son yıllarda MM'da MRD'nin negatif olmasının PFS üzerinde iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca OKHN öncesinde MRD'nin negatif olması yüksek TY oranları ve uzun PFS ile ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak, OKHN öncesi elde edilen yanıtın hastalık değerlendirilmesi ve kemik iliği biyopsi plazma hücre oranı gibi yöntemler yerine, MRD gibi daha hassas bir düzeyde bakılması daha güvenilir olacaktır.

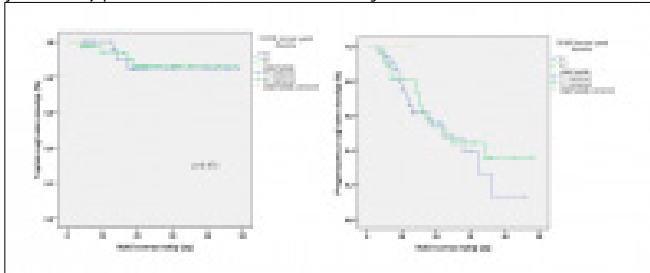
Anahtar kelimeler: Multipl myelom, otolog kök hücre nakli

Kaynaklar

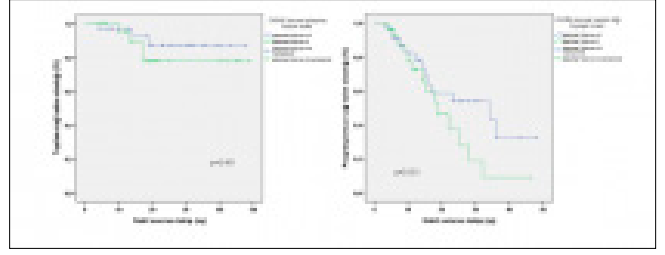
1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2024 Sep;99(9):1802-1824.
2. S Kumar, S T Mahmood, M Q Lacy, et al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2008 Sep;42(6):413-20.
3. Ciftçiler R, Goker H, Buyukasiy Y, et al. Impact of bone marrow plasma cells percentage on survival at diagnosis and pre-transplant period in newly diagnosed multiple myeloma: Experience of a single center from Turkey. Transfus Apher Sci. 2019 Jun;58(3):313-317.
4. Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, et al. Impact of pre-transplant bone marrow plasma cell percentage on post-transplant response and survival in newly diagnosed multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2017 Feb;58(2):308-315.
5. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. JAMA Oncol 2017, 3(1):28-35.
6. Pasvolksy O, Pasyar S, Bassett RL, et al. Impact of pretransplant minimal residual disease in patients with multiple myeloma and a very good partial response or better receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation. Cancer. 2024 May 1;130(9):1663-1672.



Şekil 1. OKHN yapılan MM hastalarının nakil sonrası OS ve PFS eğrisi



Şekil 2. OKHN öncesi yanıt durumuna göre nakil sonrası OS ve PFS eğrisi



Şekil 3. OKHN öncesi kemik iliği biyopsi plazma hücre oranına göre nakil sonrası OS ve PFS eğrisi

Tablo 1. Hastaların Genel Özellikleri

	N=69
Cinsiyet, n, (%)	
Kadın	26 (%37,7)
Erkek	43 (%62,3)
Nakil esnasında ortalama yaş yıl (min-max)	60 (39-71)
Plazmasitom, n, (%)	
Var	14 (%20,3)
Yok	55 (%79,7)
Nakil öncesi alınan kemoterapi çeşidi	
< 2	36 (%52,2)
≥ 2	33 (%47,8)
İndüksiyon tedavisine yanıt, n (%)	
Tam yanıt	25 (%36,2)
Kısmi yanıt	39 (%56,5)
Stabil hastalık	5 (%7,2)
Nakil öncesi Hastalık durumu	
Tam yanıt	31 (%44,9)
Kısmi yanıt	37 (%53,6)
Stabil hastalık	1 (%1,4)
Nakil sonrası alınan kemoterapi çeşidi	
< 2	28 (%70)
≥ 2	12 (%30)
Tanı transplantasyon arası süre, ay, ortalama (min-maks)	9 (4-84)
Hazırlama rejimi, Melfalan, n (%)	69 (%100)
İnfüze edilen CD34 sayısı, ortalama, (min-maks) (x106)	4,39 (2,49-10,39)x106/kg

Tablo 2. Plazma Hücre Oranı ≥ 4 ve < 4 Olanlar ile OKHN Sonrası Yanıt Arasındaki İlişki

	Plazma hücre oranı ≥ 4	Plazma hücre oranı < 4	P değeri
TY	20 (%62,5)	20 (%74,1)	0,253
KY	12 (%37,5)	7 (%25,9)	0,253

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-19

Referans Numarası: 98

MERKEZİMİZDE YAPILAN ALLOGENEİK KEMİK İLİĞİ NAKİLLERİNDE GELİŞEN AKUT VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINA ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Selda Kahraman, Evren Özdemir

Medicana İzmir Hastanesi

Amaç: Allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapılan hastalarda akut ve kronik GVHH gelişme sıklığı, GVHH'na etki eden faktörlerin değerlendirilmesidir

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Medicana İzmir Hastanesinde Ocak 2022-Haziran 2024 tarihleri arasında AKHN yapılan 78 hastanın verileri geriye doğru incelenerek akut ve kronik GVHH gelişme sıklığı, GVHH'na etki eden faktörler değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 36'sı (%46,2) kadın, 42'si(53,8) erkek idi. 38 hastaya (%48,7) miyeloablative akraba, 26 hastaya (%33,3) miyeloablative akraba dışı, 14 hastaya (%17,9) haploidentik AKHN yapıldı. 58 hastaya 10/10, 11 hastaya 5/10 uyumlu, 3 hastaya 6/10 uyumlu donörden nakil yapıldı.

37 hasta (%45,9) AML, 11 hasta(%14,2) ALL, 8 hasta (%10,3) multiple myeloma , 7 hasta (%9) MDS-RAEB1-2 idi.

Nakil hazırlık rejimi olarak 69 hastaya (%88,5) fludarabin-melfelan, 9 hastaya (%11,5) treosulfan-melfelan tedavisi verildi. 27 hastanın(%34,6) hazırlık rejimine ATG eklendi. 49 hasta (62,8) nakil sonrası siklofosfamide alırken, 29 hastaya (%37,2) siklofosfamide verilmedi.

Akut GVHH- IBMTR evreleme sistemine bakıldığında 36 hastada akut GVHH gelişmezken (%46,2), grade A 20 hastada (%25,6), grade B- 9 hastada(%11,5), grade C- 3 hastada (%3,8), grade D- 10 hastada(%12,8) gelişti.

39 hastada(%50) cilt GVHH gelişmezken, cilt grade 1 GVHH- 27 hastada(%34,6), grade 2- 10 hastada(%12,8), grade 3 -2 hastada (%2,6) gelişti. Gastrointestinal sistem (GIS) GVHH'na bakıldığında 58 hastada (%75,3) gelişmezken, grade 1 GVHH 5 hastada (%6,5), grade 2 -2 hastada(%2,6), grade3- 5 hastada(%6,5), grade 4 -7 hastada(%9,1) gelişti.

Karaciğer (kc) GVHH 68 hastada (%87,2) gelişmedi.

19 hastada(%24,4) sadece cilt, 1 hastada GIS (%1,3), 1 hastada kc (%1,3), 13 hastada (16,7) cilt ve GIS, 3 hastada(%3,8) cilt ve karaciğer, 4 hastada(%5,1) cilt-GIS-karaciğer,1 hastada (%1,3) GIS ve kc GVHH gelişti.

Tüm hastalar GVHH profilaksisi için siklosporin ve mikofenolat mofetil (MMF) tedavisi aldı. Akut GVHH gelişen hastaların aldıkları immunsupresif tedavilere bakıldığında hastaların yanıtlarına göre sırasıyla siklosporin, MMF, metil prednizolon (MP), takrolimus, ruksolitinib, siklofosfamide, mezenkimal kök hücre , prolactin C tedavileri verildi.

Akut GVHH gelişen 14 hastada steroid direnci izlendi ve diğer immün supresif tedavilere geçildi.

Akut GVHH ye etki eden klinik ve laboratuvar değişkenleri Tablo1'de sunuldu. Ferritin (p=0.016) akut GVHH olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu, post transplant siklofosfamide alan grupta akut GVHH anlamlı ölçüde daha az görüldü. (p. 0,032)

63 hastada (%80,8) kronik GVHH gelişmezken, 15 (%19,2) hastada akut GVHH'dan sonra kronik GVHH gelişti. 12 hastada (%15,4) cilt, 11 hastada göz (%14,1), 12 hastada ağız (%15,4), 3 hastada özofageal (%3,8), 1 hastada seröz membran (%1,3) , 3 hastada karaciğer (%3,8) , 3 hastada bronşiyolitisi obliterans (%3,8), 6 hastada eklem fasia tutulumlu kronik GVHH (%7,7) gelişti.

Kronik GVHH' na etki eden klinik ve laboratuvar değişkenleri Tablo2'de sunuldu. Post transplant siklofosfamid almayanlarda (p=0.0001), kardeş nakillerde (p=0.037), febril nötropeni olmayanlarda (p=0.021) ve CMV-DNA yüksek olanlarda (p=0.040) kronik GVHH daha sık gelişmiştir.

Hastalık alt guruplarına göre bakıldığında AML olan ve post transplant siklofosfamidne alan hastalarda akut ve kronik GVHH anlamlı olarak daha az izlendi. (sırasıyla p değeri. 0,036-0,001)

ALL olan ve post transplant siklofosfamide alan hastalarda akut ve kronik GVHH arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. (sırasıyla p değeri. 0,54-0,41)

Tablo 3'de görüldüğü gibi genel median OS (ay) 79,16 ay olarak belirlenmiştir. AML sitogenetik risk gurubu iyi olanlarda (p<0.001) ve ilk remisyonunda nakle giren hastalarda (p=0.021) median OS (ay) daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak; Nakil sonrası siklofosfamide uygulaması akut ve kronik GVHH gelişimini anlamlı ölçüde geriletebilir

Anahtar kelimeler: kemik iliği nakli, graft versus host hastalığı, siklofosfamide

Kaynaklar

Tablo 1. Akut GVHH gelişimini etkileyebilen çeşitli klinik değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Akut GVHH Yok N. 36	Akut GVHH Var N. 42	p değeri
ATG alanlar , n (%)			
Almadı	20 (55,6)	31 (73,8)	
Aldı	16 (44,4)	11 (26,2)	0,091
Post transplant siklofosfamide			
Almadı	9 (25)	20 (47,6)	
Aldı	27 (75)	22(52,4)	0,032
Hazırlık rejimi N			
Fludara-melfelan	29(80,6)	39 (92,9)	
Fludara-treosulfan	6 (16,7)	2 (4,8)	
Treosulfan-melfelan	1 (2,8)	0 (0)	0,111
Kök hücre miktarı, median	6,7 (3,5)	7,5(2,9)	0,113
Donör			
akraba	20 (55,6)	31 (73,8)	
akraba dışı	16 (44,4)	11(26,2)	0,154
Donör yaş	43,5(20-73)	44.5 (20-72)	0,437
kadın donör doğum	1 (0-3)	2 (0-8)	0,405
Donör cinsiyet			
Hasta kadın-Donör kadın	5 (13,9)	7,7(16,7)	
Hasta kadın-Donör erkek	10(27,8)	13 (31)	
Hasta erkek-Donör erkek	15 (41,7)	13 (31)	
Hasta erkek-Donör kadın	6 (16,7)	9 (21,4)	0,798
kan gurubu			
Aynı	19 (53,8)	25(59,5)	
ABO uyumsuz	11(30,6)	15(35,7)	
Rh uyumsuz	1 (2,8)	2 (4,8)	
ABO-Rh uyumsuz	5 (13,9)	0(0)	0,082
Ferritin median	2183,4	1277,0	0,016
Febril nötropeni			
Yok	7 (19,4)	16(38,1)	
Var	29 (80,6)	26(61,9)	0,072
CMV DNA PCR median	1161	1584	0,203
Defibtoide kullanımı			
Almadı	16 (44,4)	24 (57,1)	
Profilaksi dozunda aldı	20 (55,6)	18(42,9)(	0,263

Tablo 2. Kronik GVHH gelişimine etki edebilen çeşitli klinik değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Kronik GVHH yok N. (%)	Kronik GVHH var N (%)	P değeri
ATG kullanımı			
aldı	38(59,4)	13 (92,9)	
almadı	26 (40,6)	1 (7,1)	0,091
Post transplant siklofosfamide			
Almadı	18(28,1)	11(78,6)	
Aldı	26 (40,6)	1 (7,1)	0,0001
Hazırlık rejimi			
Fludara-melfelan	57 (89,1)	11 /78,6)	
fludara-treosulfan	6 (9,4)	2 (14,3)	
treosulfan-melfelan	1 (1,6)	0 (0)	0,238
Kök hücre miktarı, median	6,9	8,1	0,247
Donör			
Akraba	38(59,4)	13 (92,9)	
Akraba dışı	26 (40,6)	1 (7,1)	0,037
Donör yaş	44 (20-72)	44 (24-73)	0,840
kadın donör doğum	1,5 (0-4)	2 (0-8)	0,231
Donör cinsiyet			
Hasta kadın- Donör kadın	9 (14,1)	3 (21,4)	
Hasta kadın-Donör erkek	21 (32,8)	2 (14,3)	
Hasta erkek-Donör erkek	21 (32,8)	7 (50)	
Hasta erkek-donör kadın	13 (20,3)	2 (14,3)	0,420
Kan gurubu			
Aynı	38 (59,4)	6 (42,9)	
ABO uyumsuz	18 (28,1)	8 (57,1)	
Rh uyumsuz	3 (4,7)	0(0)	
ABO-Rh uyumsuz	5 (7,8)	0(0)	0,226
Ferritin, median	1745	1042,3-6	0,143
Febril nötropeni			
Yok	15 (23,4)	8 (57,1)	
Var	49 (76,6)	6 (42,9)	0,021
CMV DNA PCR , median	390,5	1618	0,040
Defibrotide kullanımı			
Almadı	31 (48,4)	9 (64,3)	
Profilaksi aldı	33 (51,6)	5 (35,7)	0,283

Tablo 3. Hastalara ait total sağ kalım (OAS) karşılaştırılması (N 78)

OAS (ay)	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	P değeri
Genel	67,6	56,9	79,16 (24,47-133,85)	
Yaş				
<60	69,5	55,3	79,16 (39,22-119,11)	
>60	61,7	61,7	114,50(-)	0,945
Cinsiyet				
Kadın	63	48,5	53,46 (0,0-110,60)	
Erkek	70,5	70,5	114,5 (-)	0,186
Nakil tipi				
Akraba	68,5	50,3	106,33 (18,9-193,75)	
Akraba dışı	59,7	59,7	-(-)	
Haploidantik	82,1	82,1	79,16 (0,00-173,23)	0,603
Tanı				
AML	65,3	65,3	-(-)	
ALL	49,9	-	13,66 (-)	
Diğer	86,2	67,1	106,33 (42,49-170,37)	0,162
AML sitogenetik risk				
İyi	-	-	6,7 (-)	
Orta	-	-	12,66 (12,61-12,72)	
Kötü	69,4	69,4	- (-)	<0,001
Kaçınca remisyon				
1	54,2	-	11,65 (8,79-54,47)	
2	84,6	84,6	106,33 (-)	
3 ve üstü	100,0	80,0	114,5 (-)	
Trombosit engratman				
<13 gün	78,8	47,3	53,46 (11,25-95,67)	
>13 gün	64,7	64,7	114,5 (12,45-216,55)	0,894

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-20

Referans Numarası: 175

ORAK HÜCRE HASTALIĞI NAKİLLERİNDE SİROLİMUSA BAĞLI PULMONER TOKSİSİTE GELİŞİMİ

Mutlu Kasar¹, Can Boğa¹, Elif Karadeli², Mahmut Yeral¹, İsa Göktürk Balcı², Nazlı Totik³, Hakan Özdoğu¹

¹Başkent Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Ve Hücre Tedavileri Merkezi

²Başkent Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı

³Çukurova Üniversitesi, Biostatistik Anabilim Dalı

Sirolimus, erişkin orak hücre hastaları (OHH)'nın allojenik hematopoietik kök hücre nakli (Allo HKHN) protokollerinde graft versus host hastalığından ve yama reddinden korunmak için sıklıkla tercih edilmektedir. Sirolimus ilişkili akciğer toksisitesi (SAT) daha çok organ nakillerinde tanımlanmış nadir bir komplikasyondur. Rastlanma sıklığı ve patogenezi konusunda bilgiler sınırlıdır. Endotel aktivasyonu ve organ hasarı gelişen erişkin OHH, bu önemli yan etkinin gelişimini kolaylaştıran faktörler hakkında ipuçları sağlamak için iyi bir modeldir. Bu çalışmada, endotel aktivasyonu ve organ hasarı ile karakterize erişkin OHH hastasında SAT gelişme sıklığı ve klinik özellikleri rapor edilmektedir.

Yaşları 18-54 arasında olan 47'si kadın toplam 99 hastanın 8'inde (%8) Allo HKHN sonrasında, ortalama 60,6±39,6 gün ve medyan 61,5(25,8-91,3) günde SAT gelişti. Ateş Hastaların hepsinde ateş ortaya çıktı. Radyolojik bulgular olarak en sık, buzlu cam görünümü, retiküler and lineer patern tespit edildi. Görüntüleri değerlendiren iki radyolog arasında kappa değeri 0.58 (orta düzey) olarak bulundu.

Toksiste gelişen ve gelişmeyen nakil hastaları arasında yapılan tek değişkenli analizlerde klinik potansiyel risk faktörleri araştırıldı. Sirolimus'un kesilmesi ya da bir kalsinörin inhibitörüne geçişi sonrasında klinik bulgular hızla düzeldi. Toksikite gelişen ve gelişmeyen grubun yaşam eğrileri arasında log-rank testi ile yapılan analizde belirgin fark saptanmadı (p =0.458). Her iki grup, hastalık, donör ve nakil özellikleri bakımından değerlendirildiğinde, hiçbirisinin SAT gelişiminde belirgin bir rol oynamadığı gözlemlendi. Ayrıca sigara, alloimmunizasyon ve sirolimus düzeylerinden bağımsız

olarak SAT gelişti. Sonuç olarak, SAT erişkin OHH hastalarına yapılan Allo HKHN sürecinde nadir olmayarak gelişen bir komplikasyon olduğu ortaya çıktı. Diğer nedenlerin dışlanması sonradan sirolimus'un uygun şekilde bir kalsinörin inhibitörüne değiştirilmesi, bu kırılmalı hastalarda tablonun hızla düzelmesini sağladığı görüldü. Ancak oluş mekanizmasına yönelik klinik faktörler konusunda bir ipucu elde edilemedi. Muhtemel Hücresele düzeyde rol oynayan muhtemel faktörler için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu tespit edildi.

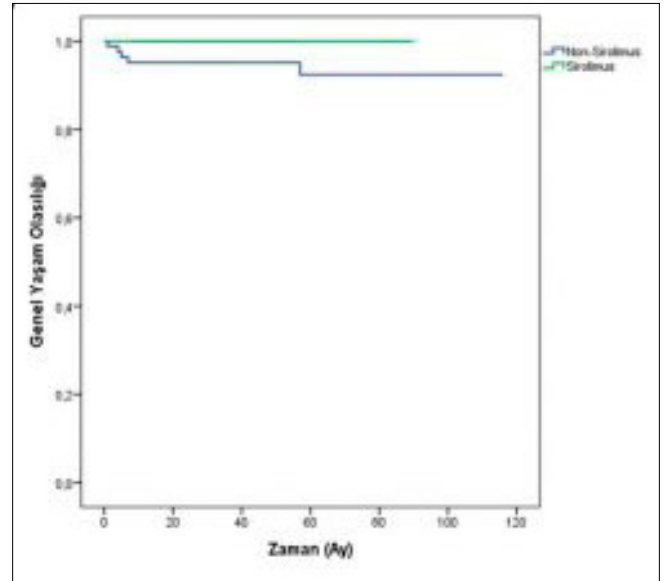
Anahtar kelimeler: Orak Hücre Hastalığı, allojenik hematopoietik kök hücre nakli, Sirolimus

Tablo 1. Çalışma gruplarına göre hasta, hastalık, donör ve nakil özellikleri

Değişken	SAT Gelişmeyen	SAT	p
Cins			
Erkek	48(53.9)	2(25)	0.151
Kadın	41(46.1)	6(75)	
Yaş			
≤20	3(3.4)	0(0)	0.115
20-30	34(38.2)	3(37.5)	
31-40	37(41.6)	1(12.5)	
≥41	15(16.9)	4(50)	
Hastalık genotipi			
HbSS	77(86.5)	5(62.5)	0.159
HbS/b0	2(2.2)	0(0)	
HbSb+	10(11.2)	3(37.5)	
HbSC	-	-	
Transplant endikasyonu			
Pulmoner hipertansiyon	77(86.5)	6(75)	>0.999
Sessiz iskemi			
Yok	61(78.2)	7(87.5)	
Var	17(21.8)	1(12.5)	
İnme			>0.999
Yok	63(79.7)	7(87.5)	
Var	16(20.3)	1(12.5)	
Venöz tromboz			>0.999
Yok	71(91)	8(100)	
Var	7(9)	0(0)	
Arteriyel obstrüksiyon			>0.999
Yok	74(97.4)	8(100)	
Var	2(2.6)	0(0)	
Akut göğüs sendromu			>0.999
Yok	70(78.7)	7(87.5)	
Var			
Tekrarlayan	3(3.4)	0(0)	

Tablo 2. Çalışma gruplarına göre hasta, hastalık, donör ve nakil özellikleri

Değişken	SAT Gelişmeyen	SAT	p
Sporadik (en az bir epizot)	16(18)	1(12.5)	0.695
Osteonekroz			
Yok	36(42.9)	4(57.1)	
Var	48(57.1)	3(42.9)	
Orak hücre nefropati			>0.999
Yok	59(66.3)	5(62.5)	
Var	30(33.7)	3(37.5)	
Alloimmunizasyon			-
Yok	0	0	
Var	11(100.0)	2(100.0)	
Serum ferritin ng/mL			>0.999
<1000	75(84.3)	7(87.5)	
≥1000	14(15.7)	1(12.5)	
Donör durumu			>0.999
Hgb S trait			
Yok	33(37.1)	3(37.5)	
Var	56(62.9)	5(62.5)	
Hgb Beta trait donör			>0.999
Yok	79(88.8)	8(100)	
Var	10(11.2)	0(0.0)	
Komorbidite skor (Sorrow)			0.661
Düşük	53(59.6)	4(50.0)	
Orta	31(34.8)	4(50.0)	
Yüksek	5(5.6)	0(0.0)	



Şekil 1. Hastaların nakil anından itibaren sağ kalım eğrileri

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ KLİNİĞİNDE OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN LENFOMA HASTALARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Beyza Demir¹, Esra Terzi Demirsoy², Sevdə Yazıcı Şahin², Ayfer Gedük², Özgür Mehtap², Pınar Tarkun², Abdullah Hachanefioğlu²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Lenfoma dünyada ve ülkemizde en sık görülen hematolojik malignitedir. Uygun tedaviyle birçok hastada remisyon elde edilebilmesine karşın bir kısmı tedaviye dirençli olabilir veya bir süre sonra nüks gelişebilir. Relaps/Refrakter lenfomada standart tedavi yöntemi otolog periferik kök hücre naklidir. Çalışmamızda kliniğimizde otolog periferik kök hücre nakli yapılan lenfoma hastalarının verilerini inceleyerek mobilizasyon başarısına ve progresyonsuz sağkalıma etki eden faktörlerin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza ekim 2017-şubat 2024 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde otolog periferik kök hücre nakli yapılmış olan 56 lenfoma hastası dahil edildi.

Bulgular: Hastaların 35'i (%62,5) erkek, 21'i (%37,5) kadın olup, yaş ortalaması 49,3 (22-72), medyan yaş 54'tü. Tanı anında hastaların 19'unda (%33,9) ek hastalık vardı. 11 hastada (%19,6) diyabetes mellitus, 7 hastada (%12,5) hipertansiyon, 4 hastada (%7,1) koroner arter hastalığı, 2 hastada (%3,6) hipertiroidi, 2 hastada (%3,6) hipotiroidi, 1 hastada (%1,8) hiperlipidemi, 2 hastada (%3,6) kronik hepatit B, 1 hastada (%1,8) romatoid artrit, 1 hastada (%1,8) de ek bir malignite tanısı olduğu görüldü. 25 hasta (%44,6) Hodgkin Lenfoma, 31 hasta (%55,4) Non-Hodgkin Lenfoma tanılıken; Non-Hodgkin Lenfoma tanılı hastaların 10'u (%17,9) DBBHL, 7'si (%12,5) Mantle Cell Lenfoma, 5'i (%8,9) Anaplastik Büyük T hücreli Lenfoma, 4'ü (%7,1) Foliküler Lenfoma, 1'i (%1,8) Marjinal Zon Lenfoma, 2'si (%3,6) Sınıflandırılmayan Matür B hücreli Lenfoma, 2'si (%3,6) periferik T hücreli Lenfoma alt tipindeydi. Nakil öncesi hesaplanan BKİ'ne göre hastaların 2'si (%3,6) zayıf, 20'si (%35,7) normal, 23'ü (%41,1) fazla kilolu, 11'i (%19,6) obezdi. 56 hastanın tümüne mobilizasyon işlemi kemomobilizasyon şeklinde uygulandı. 11 hastaya (%19,6) ICE, 11 hastaya (%19,6) R-ICE, 11 hastaya (%19,6) B-ICE, 9 hastaya (%16,1) R-DHAP, 8 hastaya (%14,3) B-DHAP, 5 hastaya (%8,9) MATRIX, 1 hastaya (%1,8) ESHAP rejimi mobilizasyon olarak G-CSF ile birlikte verildi. Hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası 100. gün PET-BT görüntülemelerine göre nakil öncesi 42 hastanın (%75) Deauville skoru 1-2-3 iken 13 hastanın (%23,2) skoru 4-5'ti. 100. gün Deauville skoru 40 hastanın (%71,4) 1-2-3 iken 11 hastanın (%19,6) skoru 4-5'ti. 1 hastanın pet-bt görüntülemelerine ulaşamadığı için deauville skorları hesaplanamadı. 4 hastanın nakil sonrası 100. Günden önce ölmesi sebebiyle 100. Gün deauville skoru belirlenemedi. Hastaların 16'sında (%28,6) nakilde verilen CD34+ kök hücre sayısı $<5 \times 10^6$ iken, 40'ında (%71,4) $\geq 5 \times 10^6$ ydı. Nakil sonrası nötrofil engraftman süresi ortalaması 11,8 gündü. 12 hastanın (%21,4) nötrofil engraftmanı ≤ 10 gün sürerken, 42 hastanın (%75) >10 gün sürdü. 2 hastada ise ex oldukları için süre hesaplanamadı. Trombosit engraftman süresi ortalaması ise 10,8 gündü. 35 hastada (%62,5) ≤ 10 gün sürerken, 19 hastada (%33,9) >10 gün sürdü. 2 hastanın ise ex olmaları sebebiyle engraftman süreleri hesaplanamadı. Nakil sonrası 41 hastada (%73,2) nüks gözlemlendi. 1 hasta ise 100. gün PET-BT çekilemeden ex olduğu için nüks durumu belirlenemedi. 10 hasta (%17,9) nakil sonrası takipte ex oldu. Ex olan hastaların 6'sında (%60) ölüm nedeni enfeksiyon, 2'sinde (%20) COVID enfeksiyonu, 2'sinde (%20) ise hastalık kaynaklıydı. Progresyonsuz sağ kalım süresi en fazla 73 ay, ortalama progresyonsuz sağ kalım süresi 22,7 ay olarak bulundu.

Sonuç: Mobilizasyon başarısı üzerinde etkili faktörler arasında hasta yaşı, ek hastalık varlığı, lenfoma tipi ve mobilizasyon rejimi; progresyonsuz sağkalım üzerinde ise 100. gün Deauville skoru sayılabilir. Lenfomada otolog nakilde mobilizasyon başarısı ve progresyonsuz sağkalım üzerinde daha detaylı bilgi edinebilmemiz için daha büyük vaka serilerinin olduğu çok merkezli çalışmaların sayılarının artması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, otolog periferik kök hücre nakli, mobilizasyon, sağkalım

Kaynaklar

- Rinaldi C, Savignano C, Pasca S, et al. Efficacy and safety of peripheral blood stem cell mobilization and collection: a single-center experience in 190 allogeneic donors. Transfusion (Paris). 2012;52(11):2387-2394.
- Micallef IN, Stiff PJ, Stadtmauer EA, et al. Safety and efficacy of upfront plerixafor+ G-CSF versus placebo+ G-CSF for mobilization of CD34+ hematopoietic progenitor cells in patients ≥ 60 and < 60 years of age with non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. Am J Hematol. 2013;88(12):1017-1023.
- Sarici A, Erkurt MA, Kuku I, et al. Selection of the mobilization regimen in lymphoma patients: A retrospective cohort study. Transfusion and Apheresis Science. 2021;60(5):103251.
- Sorigue M, Sancho JM, Morgades M, et al. Relapse risk after autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma based on CD34+ cell dose. Leuk Lymphoma. 2017;58(4):916-922.

	Tek Değişkenli Model			
	HR	% 95 GA	p	
Yaş	0.987	0.951 - 1.024	0.497	
Cinsiyet	0.417	0.116 - 1.496	0.180	
Nakile Girişte BKİ (kg/m2)	1.048	0.948 - 1.159	0.359	
Ek Hastalık	1.049	0.351 - 3.131	0.932	
Lenfoma Tipi	0.952	0.748 - 1.212	0.691	
Mobilizasyon Rejimi				
ICE	1.048	0.292 - 3.762	0.943	
R-DHAP	1.890	0.247 - 14.458	0.540	
R-ICE	0.934	0.259 - 3.361	0.916	
MATRIX	1.621	0.211 - 12.446	0.642	
B-ICE	0.956	0.267 - 3.429	0.945	
B-DHAP	0.791	0.177 - 3.536	0.759	
ESHAP	0.179	0.023 - 1.413	0.103	
Deauville Skoru				
Nakil Öncesi	1.348	0.969 - 1.874	0.076	
Nakil Sonrası 100.Gün	3.811	2.014 - 7.211	0.000	
Nakilde Verilen CD34 Kök Hücre Sayısı	0.912	0.756 - 1.101	0.338	
Nötrofil Engraftman Süresi (Gün)	1.043	0.855 - 1.271	0.679	
Nötrofil Engraftman Süresi 10 Cut Off	4.510	0.588 - 34.580	0.147	
Trombosit Engraftman Süresi (Gün)	0.999	0.849 - 1.175	0.986	
Trombosit Engraftman Süresi 10 Cut Off	0.824	0.258 - 2.631	0.744	
Cox Regresyon				

Resim 3. Progresyonsuz sakalımı etkileyen faktörler

		CD34 Kök Hücre Sayısı				p
		<5 (n:16)		≥ 5 (n:40)		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		56.1 ± 14.0	62.5	46.5 ± 14.0	50.5	0.017 ^m
Cinsiyet	Erkek	13	81.3%	22	55.0%	0.067 ^{x2}
	Kadın	3	18.8%	18	45.0%	
Nakile Girişte BKİ (kg/m2)		28.1 ± 6.3	26.8	25.7 ± 5.2	25.5	0.090 ^m
BKİ	<18.5	1	6.3%	1	2.5%	0.167 ^{x2}
	18.5-24.9	2	12.5%	18	45.0%	
	24.9-29.9	8	50.0%	15	37.5%	
	≥ 30	5	31.3%	6	15.0%	
Ek Hastalık	(-)	11	68.8%	26	65.0%	0.789 ^{x2}
	(+)	5	31.3%	14	35.0%	
Lenfoma Tipi						
Hodgkin		7	43.8%	18	45.0%	
Diffüz Büyük B Hücreli		2	12.5%	8	20.0%	
Mantle Cell		1	6.3%	6	15.0%	
Diğer T Hücreli		2	12.5%	0	0.0%	
Marjinal Zon		1	6.3%	0	0.0%	0.932 ^{x2}
Anaplastik Büyük T Hücreli		1	6.3%	4	10.0%	
Foliküler		1	6.3%	3	7.5%	
Sınıflandırılmayan Matür B		1	6.3%	1	2.5%	
Mobilizasyon Rejimi	ICE	4	25.0%	7	17.5%	0.523 ^{x2}
	R-DHAP	1	6.3%	8	20.0%	0.206 ^{x2}
	R-ICE	3	18.8%	8	20.0%	0.915 ^{x2}
	MATRIX	2	12.5%	3	7.5%	0.617 ^{x2}
	B-ICE	3	18.8%	8	20.0%	0.915 ^{x2}
	B-DHAP	2	12.5%	6	15.0%	0.809 ^{x2}
	ESHAP	1	6.3%	0	0.0%	0.286 ^{x2}

^m Mann-whitney u test / ^{x2} Ki-kare test (Fischer test)

Resim 1. CD34 kök hücre sayısı ile hasta ile ilgili faktörlerin ilişkisi

		Nötrofil Engrafman Süresi				p
		≤10 Gün (n:12)		>10 Gün (n:42)		
		Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Yaş		45.3 ± 15.9	44.5	49.8 ± 14.2	54.5	0.360 ^m
Cinsiyet	Erkek	7	58.3%	27	64.3%	0.706 ^x
	Kadın	5	41.7%	15	35.7%	
Nakile Girişte BKİ (kg/m2)		24.6 ± 4.4	24.2	26.9 ± 5.9	26.6	0.211 ^t
BKİ	<18.5	0	0.0%	2	4.8%	0.718 ^x
	18.5-24.9	7	58.3%	13	31.0%	
	24.9-29.9	3	25.0%	18	42.9%	
	≥ 30	2	16.7%	9	21.4%	
Ek Hastalık	(-)	11	91.7%	25	59.5%	0.037 ^x
	(+)	1	8.3%	17	40.5%	
Lenfoma Tipi						
Hodgkin Lenfoma		7	58.3%	18	42.9%	0.343 ^x
Diffüz Büyük B Hücreli		1	8.3%	8	19.0%	
Mantle Cell		0	0.0%	6	14.3%	
Diğer T Hücreli		1	8.3%	1	2.4%	
Marjinal Zon		1	8.3%	0	0.0%	
Anaplastik Büyük T Hücreli		1	8.3%	4	9.5%	
Foliküler		0	0.0%	4	9.5%	
Sınıflandırılmamayan		1	8.3%	1	2.4%	
Matür B						
Mobilizasyon Rejimi	ICE	6	50.0%	5	11.9%	0.004 ^x
	R-DHAP	3	25.0%	4	9.5%	0.175 ^x
	R-ICE	1	8.3%	10	23.8%	0.240 ^x
	MATRIX	1	8.3%	4	9.5%	1.000 ^x
	B-ICE	0	0.0%	11	26.2%	0.047 ^x
	B-DHAP	1	8.3%	7	16.7%	0.667 ^x
	ESHAP	0	0.0%	1	2.4%	1.000 ^x

¹ Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^x Ki-kare test (Fischer test)

^t Bağımsız örneklem t test / ^m Mann-whitney u test / ^x Ki-kare test (Fischer test)

Resim 2. Nötrofil engrafman süresi ile ilişkili faktörler

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-22

Referans Numarası: 62

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN (IVIG) KULLANIMINA BAĞLI ANTI-HBC POZİTİFLİĞİ VE BU HASTALARDA HEPATİT B PROFİLAKSİSİ: OLGU TEMELLİ BİR ANALİZ

Fahir Oztürk, Mehmet Sezgin Pepeler, Funda Ceran, Simten Dagdas, Gulsum Ozet

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Allo-HKHN alıcıları, immunsupresyon derecelerine ve maruziyetlerine bağlı enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadırlar. Allo-HKHN sonrası IVIG, enfeksiyon profilaksisi ve immünsupresyonun etkilerini dengelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır(1). Ancak IVIG preparatlarında bulunan donör antikorları, pasif transfer yoluyla alıcıda anti-HBc pozitifliğine neden olabilmektedir(2). Bu durum, hastaların hepatit B reaktivasyonu riski altında olduğunu düşünerek antiviral profilaksi uygulanmasına yol açmaktadır. Bu çalışma, allo-HKHN sonrası IVIG kullanan ve anti-HBc pozitifliği gelişen dört hastanın klinik seyrini değerlendirmektedir.

Olgu 1: B-ALL tanısı ile tam uyumlu kardeşten nakil olan 23 yaşında erkek; tekrarlayan enfeksiyon nedeniyle IVIG uygulandı. Takiplerinde HBsAg ve HBV DNA negatifken anti-HBc pozitifleşti. Tenofovir alafenamid ile antiviral profilaksi başlandı, üç ay sonra yapılan kontrolde anti-HBc negatifleşti.

Olgu 2: AML tanısı ile tam uyumlu kardeşten nakil yapılan 35 yaşında bir erkek hastadır. TEN-like GVHD nedeniyle IVIG uygulandı, ardından anti-HBc pozitifliği saptandı. HBsAg ve HBV DNA negatif olan hastaya, entekavir profilaksisi başlandı. Altı ay sonraki kontrolde anti-HBc değeri negatifleşti.

Olgu 3: B-ALL tanısı ile akraba dışı donörden allo-HKHN yapılan 50 yaşında bir kadın hastadır. Tekrarlayan enfeksiyon nedeniyle IVIG uygulandı, HBsAg ve HBV DNA negatifken anti-HBc pozitifleşti. Entekavir ile profilaksi başlandı, üç ay sonraki kontrolde anti-HBc negatifleşti.

Olgu 4: Miks Fenotipli Akut Lösemi tanılı 37 yaşında bir erkek hastadır. Tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle IVIG verildi, sonrasında anti-HBc pozitifliği tespit edildi. HBV DNA negatif olan hastaya profilaksi olarak entekavir başlandı. Takiplerde anti-HBc pozitifliği dördüncü ay kayboldu.

IVIG tedavisi sonrası anti-HBc pozitifliği, pasif transfer mekanizması nedeniyle ortaya çıkabilmektedir(3). Literatürde, nakil dışı hematolojik tedavi

alan grupta bu pozitifliğin yanıltıcı olabileceği ve hastaların gereksiz antiviral tedaviye maruz kalabileceği belirtilmektedir(4).

Huifang Lu ve arkadaşları çalışmalarında, IVIG uygulaması sonrasında kanser hastalarında hepatit B çekirdek antikorunun pasif transferi retrospektif olarak incelenmiştir(3). Başka bir çalışmada ise Liston ve arkadaşları IVIG tedavisi alan hematoloji hastalarında hepatit B taramasının önemi vurgulanmıştır(4). Her iki çalışmada IVIG maruziyeti sonrası yeni gelişen anti-HBc antikor pozitifliği ve büyük oranda geçici olduğu gösterilmiştir.

HBsAg negatif, anti-HBc pozitif serolojik profile sahip hastalar, anti-CD20 monoklonal antikor tedavisi uygulanan veya HKHN geçiren bireyler haricinde, antiviral profilaksi tedavi stratejisi çerçevesinde ALT düzeyleri, HBV DNA yükü ve HBsAg varlığı açısından yakın izlenmelidir. Bununla birlikte belirtilen istisnai hasta gruplarında ise HBV profilaksisi önerilmektedir(5).

Tüm kanser hastalarını içeren geniş bir retrospektif çalışma sonucunda ise; HBV-DNA negatifliği saptanan hastalarda, antiviral profilaksi yerine dikkatli takip yeterli olabileceği belirtilmiştir(3).

Olgularımızda allo-HKHN hastaları olması nedeni ile anti-HBc pozitifliği nedeni ile hepatit B profilaksisi verilmiştir. HBV DNA değerleri negatif olan hastaların takiplerinde anti-HBc değerinin zaman içerisinde negatifleştiği literatür ile benzer şekilde gözlemlenmiştir. Bu nedenle, allo-HKHN hastalarında IVIG kullanımı sonrası anti-HBc pozitifliği tespit edildiğinde, hepatit B reaktivasyon riski dikkatli değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak; IVIG uygulaması, anti-HBc değerinde yanlış pozitif sonuçlara neden olarak antiviral profilaksi konusunda klinik karar vermede zorluklara yol açabilmektedir. HKHN olan hastalara anti-HBc pozitifliği durumunda profilaksi önerilmekle birlikte; daha geniş bir çalışma ile bu hastaların profilaksi ihtiyacının yeniden gözden geçirilmesi, özellikle HKHN sonrası çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda ilaç yükünü azaltabilmek açısından da faydalı olacaktır.

Ahahtar kelimeler: allojenik transplantasyon, hepatit B, profilaksi, intravenöz immünglobulin

Kaynaklar

1. Ueda M, Berger M, Gale RP, Lazarus HM. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. Blood Rev. 2018;32(2):106-115.
2. Arnold DM, Crowther MA, Meyer RM, et al. Misleading hepatitis B test results due to intravenous immunoglobulin administration: implications for a clinical trial of rituximab in immune thrombocytopenia. Transfusion. 2010;50(12):2577-2581.
3. Lu H, Lok AS, Warneke CL, et al. Passive transfer of anti-HBc after intravenous immunoglobulin administration in patients with cancer: a retrospective chart review. Lancet Haematol. 2018;5(10):e474-e478.
4. Liston K, Prior AR, McHugh J, Enright H, Desmond R. Hepatitis B screening in hematology patients receiving intravenous immunoglobulin. Transfusion. 2024;64(9):1612-1615.
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560-1599.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-23

Referans Numarası: 178

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN LENFOSİTOZUN ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR VE SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Lale Aydın Kaynar, Emine Merve Savaş, Selin Küçükyurt Kaya, Hacer Berna Afacan Öztürk, Şahika Zeynep Akı, Ahmet Kürşad Güneş

Etilik Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Allojenik kök hücre nakli alıcılarında lenfositoz gelişiminin uzun dönem sağkalım için olumlu bir belirteç olabileceği bazı çalışmaları gösterilmiştir. Bununla birlikte, alternatif verici kullanımı ve posttransplant siklofosamid (PTCy) ile GVHD profilaksisinin lenfosit yeniden yapılanmasını değiştirebileceği ve immün rekonstrüksiyon sürecini etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda, nakil sonrası ilk üç ayda gelişen lenfositozun nakil komplikasyonları ve sağkalım üzerindeki öngörücü etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Mayıs 2023-Mart 2025 tarihleri arasında Etilik Şehir Hastanesi Erşkin Kök Hücre Nakil Kliniği'nde allojenik kök hücre nakli yapılmış 73 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Akut lösemi

veya miyelodisplastik sendrom tanısı ile allojeneik kök hücre nakli yapılan ve 100 günlük izlem süresini tamamlamış 59 hasta [(yaş: 48 (38-57), K/E: 30/29)] çalışmaya dahil edildi. Hasta ve nakil özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Bulgular: Pretransplant dönemde mutlak lenfosit sayısı, median 1.045 (0.730-1.370) $\times 10^9/L$ olarak ölçülürken, posttransplant 14. günde 0.335 (0.140-0.560) $\times 10^9/L$, 30. günde 1.020 (0.630-1.220) $\times 10^9/L$ ve 90-100. günlerde 1.190 (0.850-1.910) $\times 10^9/L$ olarak gözlemlendi. AKHN sonrası ilk üç ayda lenfosit gelişimi ($>3 \times 10^9/L$), hastaların %15.3'ünde saptandı.

Lenfosit gelişen hastaların %88.9'u GVHD profilaksisi olarak PTcY almıştı ($p=0.001$). Lenfosit gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında, CMV ve BK viremisi oranlarının lenfosit gelişenlerde daha düşük olduğu gözlemlendi, ancak iki grup arasında viral reaktivasyon açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.13$ ve $p=0.52$). Akut GVHD sıklığı her iki grupta benzerdi ($p=0.71$) (Tablo 2).

Bir yıllık sağkalım oranı, lenfosit gelişen hastalarda %80.0 (95% CI: 44.9-100.0), gelişmeyenlerde ise %76.3 (95% CI: 62.4-90.2) olarak hesaplandı ($p=0.72$) (Şekil 1).

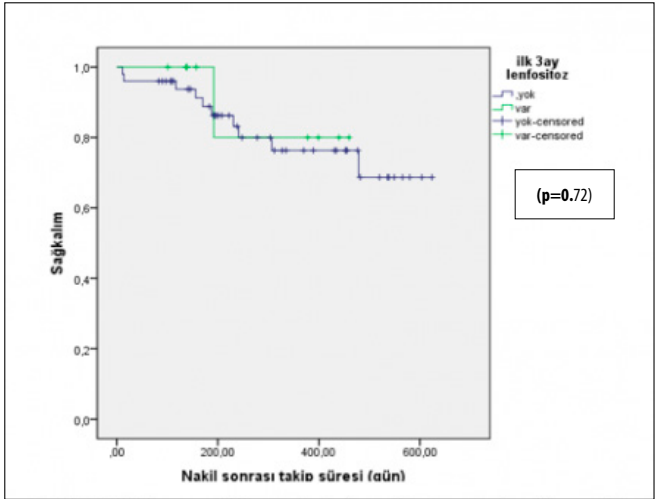
Sonuç ve Tartışma: Çalışmamızda allojeneik kök hücre nakli sonrası ilk üç ayda %15.3 oranında lenfosit geliştiği izlenmiştir ve olup bu oran literatür verileri ile benzerdir. PTcY kullanımının allojeneik kök hücre nakli sonrası lenfosit gelişiminde rolü olabilir. Lenfosit gelişen komplikasyonları, sağkalım ve relaps oranlarına etkisini netleştirebilmek için daha geniş veri setlerine ve uzun dönem takiplere ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 1. Hasta ve Nakil Özellikleri (n=59)

Yaş (yıl) [ortanca (aralık)]	48 (38-57)
Cinsiyet (kadın/erkek) [n(%)]	30 (51)/ 29 (49)
Tanı [n(%)]	
AML	39 (66)
ALL	15 (25.5)
MDS	5 (8.5)
Pretransplant Hastalık Durumu [n(%)]	
Tam yanıt	50 (84.7)
Kararlı hastalık	1 (1.7)
İlerleyici hastalık	8 (13.6)
HCT-CI [n(%)]	
Düşük (0)	16 (27.1)
Orta (1-2)	31 (52.5)
Yüksek (≥ 3)	12 (20.3)
EBMT Skoru [n(%)]	
Düşük (0-3)	42 (71.2)
Orta (4)	9 (15.3)
Yüksek (>4)	8 (13.6)
Donör tipi [n(%)]	
MRD	35 (59.2)
MUD	9 (15.3)
MMUD	7 (11.9)
Haploidentik	8 (13.6)
DRI [n(%)]	
Düşük-orta	19 (32.2)
Yüksek-Çok yüksek	33 (55.9)
Hazırlama Rejimi [n(%)]	
Miyeloablatif	46 (78)
Miyeloablatif olmayan / azaltılmış yoğunlukta	13 (22)
GvHH Profilaksisi [n(%)]	
Mtx-Kalsinörin	31 (52.5)
MMF-Kalsinörin	4 (6.8)
MMF-Kalsinörin-PTcY	24 (40.7)
İnfüze edilen CD34+ sayısı (10 ⁶ /kg) [ortanca (aralık)]	5.7 (5.3-6.2)
Nötrofil Engraftmanı (gün) [ortanca (aralık)]	12 (12-13)
Platelet Engraftmanı (gün) [ortanca (aralık)]	13 (11-15)
CMV reaktivasyonu [n(%)]	26 (44.1)
BKV reaktivasyonu [n(%)]	10 (16.9)
Akut GvHH [n(%)]	23 (39.0)
Relaps [n(%)]	9 (15.3)
İlk 100 gün ölüm oranı [n(%)]	2 (3.4)
İzlem süresi (gün) [ortanca (aralık)]	241 (151-446)

Tablo 2. AKHN sonrası ilk 3 ayda lenfosit gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların karşılaştırılması

	AKHN sonrası lenfosit (+) n=9 (%15.3)	AKHN sonrası lenfosit (-) n=50 (%84.7)	p değeri
Yaş (yıl) [ortanca (aralık)]	41 (35-54)	48 (37-58)	0.54
Cinsiyet (kadın/erkek) [n(%)]	5 (55.6)/4 (44.4)	25 (50)/25 (50)	0.52
Tanı [n(%)]			0.55
AML	7 (77.8)	32 (64)	
ALL	1 (11.1)	14 (28)	
MDS	1 (11.1)	4 (8)	
GVHD profilaksisi-1 [n(%)]			0.007
Mtx+Kalsinörin inh	1 (11.1%)	30 (60.0)	
MMF+Kalsinörin inh	8 (88.9%)	20 (40.0)	
GVHD profilaksisi-2			0.001
PTcY(+)	8 (88.9)	14 (31.1)	
PTcY(-)	1 (11.1)	31 (59.6)	
CMV viremisi [n(%)]	3 (33.3)	30 (60.0)	0.13
BKV viremisi [n(%)]	1 (11.1)	9 (18)	0.52
Akut GVHD [n(%)]	5 (55.6)	31 (62.0)	0.71
Relaps [n(%)]	2 (22.2)	7 (14)	0.41
Mortalite [n(%)]	1 (11.1)	10 (20)	0.46



Şekil 1. AKHN sonrası ilk 3 ayda lenfosit gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların sağkalım (OS) grafiği

Kaynaklar

1. Alsfield, L. C., Pearce, L., Neppalli, A. K., Stuart, R. K., & Hess, B. (2019). Large granular lymphocytosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective cohort study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(3), S330.
2. Cengiz Seval, G., Uslu, A., Kircali, E., Civriz Bozdog, S., Dalva, K., Toprak, S. K., ... & Gurman, G. (2019). Large Granular Lymphocytosis and Its Impact on Long Term Clinical Outcomes Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: 14-Year Follow-up Data.
3. Bris, Y. L., Guillaume, T., Debord, C., Peterlin, P., Willems, S., Bressollette, C., ... & Chevallier, P. (2019). Prognostic Value of Lymphopenia and Lymphocytosis after Peripheral Blood Haplo-Identical Stem Cell Transplantation. *Blood*, 134, 3319.
4. Meyer, T., Maas-Bauer, K., Wäsch, R. et al. Immunological reconstitution and infections after alloHCT - a comparison between post-transplantation cyclophosphamide, ATLG and non-ATLG based GvHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41409-024-02474-1>
5. Massoud, R., Gagelmann, N., Fritzsche-Friedland, U., Zeck, G., Heidenreich, S., Wolschke, C., ... & Kröger, N. (2021). Comparison of immune reconstitution between anti-T-lymphocyte globulin and posttransplant cyclophosphamide as acute graft-versus-host disease prophylaxis in allogeneic myeloablative peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica*, 107(4), 857.

■ Deneyisel Kök Hücre Nakli

P-24

Referans Numarası: 40

OLGU SUNUMU: AKTİF HASTALIK DÖNEMİNDE EMAPALUMAB VE RUKSOLUTİNİB KÖPRÜ TEDAVİSİ İLE HAPLOİDANTİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN BİR PRİMER HLH OLGUSU

Azize Ceren Kılıç, Fatma Burcu Belen Apak, Pamir Işık, Lale Olcay

Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Hemofagositik lenfositosis (HLH) özellikle genetik neden saptanarak primer olarak değerlendirildiğinde kesin tedavisi yalnızca hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ile yapılabilen mortalitesi yüksek bir hastalıktır (1). Nakilin başarıyla sonuçlanabilmesi için hastalığın nakil öncesi remisyonunda olması gereklidir (2). Literatürde parsiyel remisyonunda HKHN yapılan olgularda dahi başarı şansı düşük bulunmuştur (3). Ön planda HLA tam uyumlu aile içi verici ve tam uyumlu akraba dışı verici önerilmekle birlikte, uygun verici olmaması durumunda haploidentik alternatif vericiden de HKHN önerilmektedir (4). Burada, HLH 2004 protokolü altında 3 kez relaps olan, aktif hastalık döneminde ruxsolutinib +emapalumab ile köprü tedavisi yapılarak babadan HKHN yapılan bir olgu sunulmuştur.

Olgu: 1 aylıkken geçirilmiş yenidoğanın Rh hemolitik hastalığı, hidrops fetalis ve hepatosplenomegali, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testi, trigliserid ve ferritin artışı nedeniyle HLH ön tanısı ile gönderilen kız bebek mevcut bulguların devam etmesi, kemik iliği aspirasyonunda hemofagositoz saptanması nedeniyle hastanemizde HLH tanısı aldı. Hastanın öyküsünde akraba öyküsü olmaması ve primer HLH genetik testlerinde mutasyon saptanmamış olmasına rağmen dirençli kliniği ve metabolik, enfeksiyöz ve hepatik bir neden bulunmaması nedeniyle primer HLH kabul edildi. HLH 2004 protokolü altında 3 kez relaps olan, akraba içi ve dışı donörü bulunamayan hastaya, üçüncü relapsında - relaps sırasında karaciğer-dalak büyüklüğü:6 cm, ferritin: 5900 ng/mL idi- köprü tedavisi olarak emapalumab + ruxsolutinib verilerek haploidentik vericiden (7/10 HLA uyumlu baba) HKHN yapıldı. Hazırlama rejimi olarak busulfan, fludarabin; GVHD profilaksisi olarak siklosporin (2 x 1,5 mg/kg/doz), MMF (1200 mg/m²), post-siklofosamid (50 mg/kg/doz) verildi. Seroterapi olarak ATG (10mg/kg/gün) verildi. Hastanın nakil öncesi incelemelerinde karaciğer ve dalak 3 cm palpabl, ferritin: 7310 ng/mL, trigliserid:544 mg/dL iken nakil sonrası +10.gününde engraftman öncesinde, genel durumda bozulma, karaciğer dalakta büyüme, solunum sıkıntısı ve inleme gelişti. Ferritin:20000 ng/mL trigliserid:246 mg/dL olan hastanın henüz engraftman olmadan hastalık reaktivasyonu olduğu düşünülerek 2 kez plazmaferes (PF) yapıldı. Sonrasında genel durumu düzelen, ferritin düzeyi: 2000 ng/mL olan, hepatosplenomegalisi 2 cm'e gerileyen hasta, +15.günde nötrofil, +15.günde trombosit engraftmanı oldu. +40 günde evre 1 üst GİS GVHD, +69.gününde evre 1 venoöklüzif hastalık (VOD), enfeksiyöz komplikasyon olarak gram negatif sepsis ve sitomegalovirüs (CMV) viremi görüldü. +1.ay kimerizmi %92 olan hastanın, +3.ayda %55, +4.ayda %30 saptanması üzerine 2 doz donör lenfosit infüzyonu (DLI) verildi. +6.ayda 2 doz DLI sonrası evre 4 steroid dirençli cilt+karaciğer +GİS GVHD saptanan olguya 2 doz mezenkimal kök hücre (2x 10⁶/kg), 2 ay süreyle etanercept (2x 4 mg/kg/doz), ruxsolutinib (2x1.5mg), 12 doz alfa 1 antitripsin (60mg/kg/gün) tedavisi verildi. MMF ve siklosporin tedavisine devam edildi. Hastanın +8.ayında kimerizm %99, GVHD stabilize olmuş şekilde, siklosporin + MMF + ruxsolutinib + steroid tedavisi altında ayaktan izlemi devam etmektedir.

Tartışma: Primer hemofagositik lenfositosis, immün disregülasyon ve hiperinflamasyon ile karakterize nadir bir sendromdur. Kemik iliği nakli olmaksızın mortalitesi yüksektir (5). Hastalar kemik iliği nakline verilmeden önce hastalıklarının remisyonunda olması gereklidir. Nakil için uygun verici bulunamaması durumunda alternatif vericiden nakile dek geçen sürede emapalumab + ruxsolutinib köprü tedavisi olarak kullanılabilir (6-8). Aktif hastalığı olan olgularda nakil sonrası engraftmana dek geçen sürede hastalığın yeniden reaktif olması plazmaferes aktif hastalığın kontrolünde faydalıdır.

Anahtar kelimeler: ruxsolutinib, primer HLH, refrakter HLH, HKHN

Kaynaklar

- Henter JL, Aricò M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol 1997; 28:342.
- Imashuku S, Hibi S, Todo S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with hemophagocytic syndrome (HPS) in Japan. Bone Marrow Transplant 1999; 23:569.

- Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011:178.
- Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood 2011; 118:4041.
- Marsh RA, Haddad E. How I treat primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 2018; 182:185.
- Marsh RA, Jordan MB, Talano JA, et al. Salvage therapy for refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis: A review of the published experience. Pediatr Blood Cancer 2017; 64.
- Wang J, Wang Y, Wu L, et al. Ruxsolutinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. Haematologica 2020; 105:e210.
- Locatelli F, Jordan MB, Allen C, Cesaro S, Rizzari C, Rao A, Degar B, Garrington TP, Sevilla J, Putti MC, Fagioli F, Ahlmann M, Dapena Diaz JL, Henry M, De Benedetti F, Grom A, Lapeyre G, Jacquemin P, Ballabio M, de Min C. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. N Engl J Med 2020;382(19):1811-1822.

■ Hazırlık Rejimi

P-25

Referans Numarası: 41

PRE-EMPTİF DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU UYGULANAN MOLEKÜLER GENETİK VE MİNİMAL KALINTI HASTALIK POZİTİF AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTASI

Nilgün Eroğlu, Nergiz Öner, Volkan Köse, Onur Mert Çelik, Fatma Tuba Yıldırım, Ali Fettah

Ankara Etik Şehir Hastanesi

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), yüksek riskli maligniteleri ve genetik hastalıkları olan pediatrik hastalar için küratif bir seçenektir. Ancak, nüks ve greft reddi tedavi başarısızlığının başlıca nedenleri olmaya devam etmektedir. Donör lenfosit infüzyonu (DLI), greft-versus-lösemi (GVL) etkisini artırmak ve donör kimerizmini artırmak ve minimal kalıntı hastalık (MKH) pozitif hastalar için umut verici bir stratejidir (1). Bu yazıda, moleküler genetik ve MKH pozitif olan bir hastaya başarılı ile uygulanan preemptif DLI sunuldu.

13 yaşında kız hasta, 1 aydır halsizlik, solukluk, kilo kaybı nedeni ile başvurdu. Özgeçmişinde Miad, NSVD, 3200 kg doğum öyküsü olup, ek bir özellik saptanmadı. Fizik muayenede, genel durumu iyi, mikrosefali, boy kısalığı, hipertelorizm olup batin muayenesinde, karaciğer 4 cm, dalak 5 cm palpabl ve traupe kapalı idi. Diğer sistem muayeneleri normal saptandı. Hastanın laboratuvar parametrelerinde, WBC:1350 /µL ANS:420, Hb:8.4 gr/dl MCV:94.3 fL, Plt:34000 /µL, LDH:313 U/L ÜA:2.3 gr/dl saptandı. Periferik Yayma: % 25 myeloblast, % 60 pnl, % 10 lenfosit, %5 eozinofil saptandı. Kemik iliği aspirasyonu (KİA): %44 oranında orta irilikte, nükleolus içeren ince granüllü olan blastik hücre popülasyonu izlendi, AML M1-M2? ile uyumlu idi. Fankoni aplastik anemisine yönelik yapılan DEB testi normal. Komplemantasyon analizi normal. Sitogenetik değerlendirmede PCR Paneli: WT1 overekspresyonu 4226 kopya, polimorfizm yok, FISH: Negatif, Kromozom analizi: 46, XX saptandı. Tanı BOS Sitoloji: Negatif, SSS 1 olan hastaya AML BFM 2019 Protokolü başlandı. AIE ve HAM sonrası remisyonunda olmayan, MKH pozitif olan hastaya FLAG-IDA ve FLA tedavileri başlandı. Hasta, çocuk hematoloji nakil konseyinde değerlendirilerek yüksek klinik risk, MKH pozitifliği nedeni ile allojenik kök hücre nakli planlandı. Nakil öncesi KİA remisyonunda, kemik iliği biyopsisinde % 16 oranında blastik hücre, Flow sitometride 841.386 event MKH: %2.47 saptandı. 10/10 HLA doku grup uyumlu 5 yaş kız kardeş, Kan grubu: Donör AB(+), Hasta A (+), Major Kan Grup Uyumsuzluğu, Anti B:1/4, CMV serolojisi: Donör seropozitif/ Hasta seropozitif olarak allojenik kemik iliği nakli yapıldı. Hazırlama rejimi olarak, AML BFM 2009 protokolüne göre; Busulfan, Siklofosomid, Melfalan uygulandı. GVHD profilaksisinde, Siklosporin A: 3 mg/kg/gün, (-1'de başlandı), kısa metotreksat: 10 mg/m2/gün (+1,+3) verildi. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılıp CD34: 5X10⁶/kg Hücre, TNC: 5X10⁸/kg hücre olacak şekilde uygulandı. İzlemede, +19. gün nötrofil engraftmanı, +21. gün trombosit engraftmanı saptandı. +30. gün KİA, normoselüler ve atipik hücre saptanmadı. Kimerizm: %100 donör, Flow sitometride MKH: % 1.71 saptandı. +35. günden sonra siklosporin azaltılarak +50. günde kesildi. Hastanın nakil öncesi ve sonrasında moleküler genetik değerlendirmede WT1 pozitiflik değerleri ve flow sitometride saptanan MKH düzeyleri tablo 1'de belirtildi. Hastanın nakil sonrası GVHD gözlenmeyince ve MKH, moleküler genetik pozitiflik nedeni ile +60. Günde ilk DLI dozu 1x10⁷ CD3 / kg olacak şekilde başlandı. Flow sitometride MKH düzeylerinde azalma olduğu görüldü, +100. Gün ve 4. Ayda doz artırılarak 2x10⁷ CD3/kg olacak

şekilde uygulandı. DLI uygulamaları sonrasında hastanın WT1 kopya sayısı negatifleşti, MKH flow sitometride negatif saptandı. GVHH bulgusu gelişmedi. Hasta nakil sonrası 11. Ayda moleküler ve hematolojik tam yanıt ile izlenmeye devam ediliyor.

DLI, preemtif, profilaktik ve terapötik olarak umut vadeden bir stratejidir. Relapsı, greft reddini önleyebilir ve nüksü iyileştirebilir. Akut lösemili yüksek riskli hastalarda, saptanabilir MKH 'den sonra preemtif-DLI yerine erken planlanan profilaktik-DLI, nakil sonrası nüksü azaltacak ve uzun vadeli sağkalımı iyileştirebileceği yönünde de çalışmalar mevcuttur (2). DLI, GVL etkisini artırmak ve donör kimerizmini artırmak için güvenli ve oldukça etkili bir terapötik seçenek olabilir.

Anahtar kelimeler: Lösemi, Donör Lenfosit infuzyonu, Profilaktik, Preemtif

Kaynaklar

1. Gruhn B, Walther D, Ernst J, Milde T. Efficacy and Safety of Donor Lymphocyte Infusion after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients. Blood 144 (2024) 2112-2113.
2. Yang L, Lai X, Yang T et al. Prophylactic versus Preemptive modified donor lymphocyte infusion for high-risk acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter retrospective study. Bone Marrow Transplant 2024 Jan;59(1):85-92.

	WT1	Kimerizm	Flow MKH
Kemik iliği nakil öncesi	4226	-	% 2.47
+30. gün	620	% 100	% 1.71
+60. gün	89,2	% 100	% 0.34
+100. gün	80	% 100	% 0.09
4. ay	155	% 100	-
5. ay	-	% 100	-
6. ay	-	% 100	% 0.5
7. ay	-	% 100	-
8. ay	-	% 100	-
9. ay	-	% 100	% 0.01
10. ay	-	% 100	-

■ Multipl Myelom

P-26

Referans Numarası: 63

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HEMATOLOJİ KLİNİĞİNİMİZDE OTOLOG PERİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPLE MİYELOM TANILI HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Elif Büşra Bulut¹, Haşim Atakan Erol², Sevd Yazıcı Şahin³, Ayfer Gedük³, Esra Terzi Demirsoy³, Özgür Mehtap³, Pınar Tarkun³, Abdullah Hacıhanioğlu³

¹Kocaeli Şehir Hastanesi

²Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş ve Amaç: Multiple miyelom (MM) halen tedavi ile kür sağlanabilen bir hastalık değildir. Son dekatta yeni nesil ajanlarla sağkalım artmıştır ancak tedavide olog periferik kök hücre naklinin (OKHN) yeri korunmaktadır. Biz çalışmamızda kliniğimizde OKHN yapılan MM hastalarının demografik, klinik-laboratuvar ve epidemiyolojik verileri ile hastaların ortalama ve progresyonsuz sağkalımına etki eden faktörlerin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2017-2023 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Anabilim Dalı Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesinde OKHN yapılan 81 hasta dosya bilgileri ile dahil edildi.

Bulgular: Hastalarımızın 36 (%44.4)'ü kadın ve 45 (%55.6)'sı erkekti. 65 yaşın altında 55 (%67.8) hasta ve 65 yaş üstünde 26 (%32.2) hasta vardı. Hastaların medyan yaşı 62,5 (37-75) olarak bulundu. Tanı anında hastaların %63,4'ünde ek hastalık vardı. 34(%33.7) hastada hipertansiyon, 16(%15.8) hastada diabetes mellitus, 4 (%4) hastada kronik böbrek yetmezliği, 4 (%4) hastada koroner arter hastalığı, 2 (%2) hastada kalp yetmezliği, 2 (%2) hastada sekonder malignite ve 2 (%2) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olduğu görüldü. MM alt tipine göre 24(%29.6) hastanın IgG Kappa, 13(%16) hastanın IgG Lambda, 9(%11) hastanın IgA Kappa, 5(%6.2) hastanın IgA Lambda, 10 (%12.3) hastanın Kappa, 8(%9.9)

hastanın Lambda, 11(%13.6) hastanın non-sekretuar, 1(%1.2) hastanın da IgD Lambda alt tipinde olduğu görüldü. IgD Kappa ve IgM alt grubunda hastamız yoktu. Hastaların tanı anında ortalama hemoglobin değeri 10.59 mg/dl(5-16.6), kalsiyum değeri 9,96(7.7-15.3), kreatin 1.15(0.3-6.9), LDH 218 (74-1971), albümin 3.68(2-4.9), beta-2 mikroglobulin 5.81 (0.15-36.5) bulundu. 2 hastada beta2-mikroglobulin düzeyi bakılmamış olduğundan ISS evresi hesaplanamadı. ISS evreleme sistemine göre hastaların 27'si (%33.3) Evre1, 25'i (%30.9) Evre2, 27'si (%33.3) Evre3 olarak saptandı. Plazma serbest hafif zincir oranına serum serbest kappa/serbest lambda ya da serbest lambda/serbest kappa oranı olarak bakıldı, 10 hastanın tanı anında serbest zincir değerleri ölçülmediğinden kategorize edilmedi, serbest hafif zincir oranı <1.6 olan 10 (%12.3) hasta, 100'ün üzerinde olan 19 (%23.5) hasta vardı. Kemik iliği plazma hücre oranı tanı anında ortalama %35(1-95)'di.

OKHN yapılan hastalara verilen remisyon-indüksiyonda kullanılan kemoterapi protokolleri sonrası yanıt durumları incelendiğinde 17(%21) hastanın tam yanıtı, 24 (%26.9) hastanın çok iyi parsiyel yanıtı, 38 (%46.9) hastanın parsiyel yanıtı, 2 (%2.5) hastanın minimal yanıtı olduğu görüldü. Nakil yapıldıktan sonra 100. gün yanıt durumları incelendiğinde ise 28 (%34.6) hastanın tam yanıtı, 21(%25.9) hastanın çok iyi parsiyel yanıtı, 20(%24.7) hastanın parsiyel yanıtı, 1(%1.2) hastanın minimal yanıtı, 5(%6.2) hastanın stabil ve 6(%7.4) hastanın progresse olduğu görüldü. Genel sağkalım analizlerinde progresyonsuz sağ kalım süreleri ortalama 35,6 (8,7-193,07) ay ve ortalama sağ kalım süreleri 47,8 (11,47- 193,07) ay olarak bulundu.

Sonuç: Bizim verilerimizde MM tanılı hastalarda genel sağ kalım süresini ve progresyonsuz sağ kalım süresini anlamlı etkileyen faktörler başlıca kemik iliği plazma hücre oranı, hemogloblin, LDH, Beta2 mikroglobulin değerleri, ISS evresi ve OKHN yanıt durumu olarak sayılabilir.

Anahtar kelimeler: multiple miyelom

Kaynaklar

Ulusal Tanı Ve Tedavi Kılavuz 2020 Multiple Myelom Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Vol1.03. 1.03.; 2020. www.thd.org.tr.

Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020; 95: 548-567.

Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al.

Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003; 78: 21-33.

Progresyona etki eden bulgular (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır).

Progresyon (nüks)	Yaş	Hgb	Ca	Kre	Beta2 Mikroglobulin	LDH	Albumin	Kemik iliği plazma hücre oranı (%)	PFS (ay)	OS (ay)
Yok	N 49	49	49	49	47	49	49	47	49	49
	Ort 61,08	11,26	9,66	0,91	4,92	183,96	3,74	32	50,10	50,10
Var	N 32	32	32	32	32	32	32	28	32	32
	Ort 60,72	9,57	10,42	1,52	7,13	271,63	3,60	42	34,45	49,64
	P 0,685	0,002	0,086	0,003	0,029	0,036	0,436	0,040	0,026	0,820

Tablo 8: Progresyona etki eden bulgular (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır).

OKHN 100.gün yanıt durumları ile sayısal verilerin karşılaştırılması (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır).

Okül Sonrası Yanıt Durumları	Yaş	Hgb	Ca	Kre	Beta2 Mikroglobulin	Ldi	Albumin	Plazma Hücre Oranı (%)	PFS (Ay)	OS (Ay)
CR (tam yanıt)	N 28	28	28	28	28	28	28	28	28	28
	Ort 60,86	10,23	10,04	1,09	5,59	276,68	3,66	31	48,15	55,06
VQPR (çok iyi parsiyel yanıt)	N 21	21	21	21	21	21	21	18	21	21
	Ort 62,62	10,81	9,88	0,99	6,78	205,00	3,74	32	50,06	58,01
PR (parsiyel yanıt)	N 20	20	20	20	20	20	20	19	20	20
	Ort 59,75	10,98	9,81	1,02	4,67	183,65	3,66	38	42,95	46,34
SD (stabil hastalık)	N 6	6	6	6	5	6	6	6	6	6
	Ort 62,17	10,88	10,28	0,91	3,43	141,00	3,77	45	57,36	37,88
Progresyon	N 6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Ort 58,17	9,97	10,07	2,68	9,22	189,17	3,60	49	12,46	21,63
	P 0,901	0,641	0,949	0,208	0,100	0,131	0,996	0,664	0,002	0,008

Tablo 7: OKHN 100.gün yanıt durumları ile sayısal verilerin karşılaştırılması (p<0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır).

■ Pediatrik Konular

P-27

Referans Numarası: 64

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ PEDIATRİK KEMİK İLİĞİ NAKİL MERKEZİ'NDE, KURULUŞUNDAN BU YANA NAKİL YAPILAN ÇOCUKLARIN SAĞKALIM VE YAŞAM KALİTESİ SONUÇLARI

İbrahim Eker¹, Özge Vural², Nilgün Eroğlu³, Çiğdem Özdemir⁴, Ahsen Başaran⁵

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

³Ankara Etilik Şehir Hastanesi

⁴Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

⁵Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç ve Gereç-Yöntem: Merkezimizde uygulanan hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılan pediatrik hastaların sağkalım ve yaşam kalitesi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Merkezimizde Ocak 2020-Ocak 2025 arasında nakil yapılan tüm pediatrik olgular retrospektif olarak incelendi. Yaşam kalitesi Lansky/Karnofsky ve ECOG skorlarıyla, sağkalım Kaplan-Meier yöntemiyle değerlendirildi.

Bulgular: Bu süreçte 26 pediatrik hastaya 27 kez HKHN uygulandı. Hastaların %65.3'ü (n=17) erkek, %34.7'si (n=9) kız olup, nakil sırasındaki ortalama yaş 104 ay (14-233 ay) idi.

Tanımlar: Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) (%42.25, n=11), Akut Miyeloblastik Lösemi (AML) (%15.4, n=4), Wilms Tümörü (%7.7, n=2), Talasemi Major (%7.7, n=2), Juvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML), Hodgkin Lenfoma, Non-Hodgkin Lenfoma, Fanconi Aplastik Anemi, Edinsel Ağır Aplastik Anemi, MHC Klas II Eksikliği ve Wiskott Aldrich Sendromu (her biri %3.85, n=1) idi.

Hastaların %76.9'una (n=20) malign, %23.1'ine (n=6) non-malign hastalıklar nedeniyle nakil yapıldı. Olguların %88.9'üne (n=24) allojenik, %11.1'ine (n=3) otolog nakil uygulandı. Allojenik nakillerde donörlerin %66.3'ü (n=16) akraba içi, %33.4'ü (n=8) akraba dışı idi. Akraba içi donörlerin tamamı tam uyumlu (10/10) iken, akraba dışı donörlerin %50'si (n=4) tam uyumlu, %50'si (n=4) 9/10 uyumluydu. Kök hücre kaynağı olarak %48.2 (n=13) periferik kan (PK), %25.9 (n=7) kemik iliği (Kİ), %25.9 (n=7) Kİ+PK kombinasyonu kullanıldı.

Genel sağkalım oranı %92.3, ilk 100 gün sağkalım %100 olarak gerçekleşti. Malign hastalıklarda genel ve hastalıksız sağkalım %95 (19/20), non-malign hastalıklarda %83.3 (5/6) olarak belirlendi. Bir hastada (%3.85) JMML nedeniyle yapılan ilk nakil sonrası relaps gelişti ve aynı donörden ikinci nakil sonrası 4. yılında remisyonda izlenmektedir. Tüm nakil hastalarının ortalama izlem süresi 20 ay (1-51 ay)'dır.

Yaşam kalitesini etkileyen komplikasyon olarak sadece bir hastada bronşiolitis obliterans gelişti (oksijen bağımlı), hayatta olan diğer tüm hastaların (n=23, %88.4) Lansky/Karnofsky skoru ≥90 ve ECOG performans durumu ≤1 olarak belirlendi.

İki hasta (%7.7) nakil sonrası geç dönemde (>100 gün) kaybedildi: biri ALL'li hasta +154. günde trombotik mikroangiopati nedeniyle, diğeri Fanconi Aplastik Anemili hasta +143. günde adenovirüs enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen sağkalım sonuçları literatürle karşılaştırıldığında dikkat çekici derecede yüksektir. Merkezimizde ALL için nakillerde genel sağkalım %91 iken literatürde %85-90; merkezimizde AML için nakillerde %100 iken literatürde %65-75; merkezimizde JMML'de ikinci nakil sonrası hastamız 4 yıldır remisyonda iken, literatürde JMML başarı oranı %50-60 olarak bildirilmiştir [1,2]. İlk 100 gün sağkalım oranımız %100 olup, literatürdeki %85-95 olarak bildirilen oranların üzerindedir [3]. Genel sağkalım oranımız (%92.3), literatürde bildirilen oranlardan (%75-85) belirgin şekilde yüksektir.

Merkezimizin başarısında, JACIE standartlarına uygun fiziki altyapımızın, bireyselleştirilmiş risk-adaptif tedavi yaklaşımımızın, holistik sağlık hizmeti prensibimizin ve komplikasyonları proaktif yönetmemizin etkili olduğunu düşünüyoruz [3]. Ayrıca hemşirelik hizmetlerinin yapılandırılmış eğitim programları ve ileri uygulama hemşireliği konsepti ile geliştirilmesi ve standardize, kanıta dayalı protokollerin uygulanmasının da tedavi başarılarımızı artırdığını değerlendiriyoruz [4].

Sonuç olarak, merkezimizin pediatrik kemik iliği nakli sonuçları, uluslararası standartlarla karşılaştırıldığında oldukça başarılı olup, yüksek yaşam kalitesi ile birlikte yüksek sağkalım oranları ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Pediatrik, nakil, survi, yaşam kalitesi, Afyon

Kaynaklar

1. D'Souza A, et al. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides, 2020.
2. Slatter MA, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency diseases: Current status and future directions. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(6):1462-1482.
3. Locatelli F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: current concepts and future directions. Blood Rev. 2018;32(1):68-80.
4. Kelly DL, et al. Association between nurse-physician teamwork and patient outcomes in pediatric intensive care units. Crit Care Med. 2021;49(6):939-947.

■ Pediatrik Konular

P-28

Referans Numarası: 92

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA NADİR BİR METABOLİK HASTALIK: FUKOSİDOZ NAKİL DENEYİMİ

Gizem Zengin Ersoy¹, Suar Çakı Kılıç¹, İbrahim Taş², Begüm Şirin Koç¹, Funda Tekkeşin¹, Mehmet Akif Yücesan¹

¹Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kit Ünitesi

²Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma

Giriş: Fukosidoz, FUCA1 geninde mutasyonu sonrası α-fukosidaz enzimi eksikliğine bağlı olarak gelişen nadir görülen bir lizozomal depo hastalığıdır. Lizozomlar sindirilmemiş substratlarla tıkanır ve bu da diğer metabolik yolları etkileyen ikincil depolama kusurlarına yol açar. Merkezi sinir sistemi özellikle hassastır; mikroglial aktivasyona, inflamasyona ve nöron kaybına neden olan lizozomal fonksiyon bozukluğu, fukosidozun nörodejeneratif semptomlarına yol açar. Fukosidoz, büyüme geriliği, kaba yüz özellikleri, hepatosplenomegali, telanjiektazi veya anjiyokeratomlar, epilepsi, kasık fıtığı ve dizostozis multipleks ile birlikte hızlı zihinsel ve motor kayıpla karakterizedir. (1) Hematopoietik kök hücre nakli son yıllarda olumlu sonuç veren bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

Olgu: 8 yaşında kız hasta, 38 haftalık doğmuş, 3 aylıktan itibaren serebral palsi tanısıyla izlenmiş. Özel eğitim başlanmış. Sık solunum yolu enfeksiyonu geçiren hasta bir kez hastanede yatarak tedavi edilmiş. Gen analizi yapılan hastaya FUCA 1 geninde mutasyon saptanması üzerine Fukosidoz tanısı konulmuş. Anne baba akrabalığı (dayı- hala çocukları) olan hastanın diğer üç kardeşi normal gelişimdedir. FM de mental retardasyon, büyüme geriliği, aşırı hareketlilik, ağızdan salya akması, konuşamama, strabismus dışında diğer bulgularında özellik yoktu. MR bulguları fukosidoz ile uyumlu tutulum (Periventriküler alanda T2 ve FLAIR ağırlıklı sekanslarda hiperintens sinyal değişiklikler, bazal ganglionda kalsifikasyona ait görünüm sinyal intensite değişiklikleri eşlik etmektedir. Bazal nükleuslarda simetrik hipointensite izlenmiştir) görüldü. Çocuk metabolizma kliniğinde tanısı konulan hastaya HLA tam uyumlu 5 yaşında kız kardeşinden KIT yapıldı. Kardeşinin nakil öncesi FUCA 1 gen analizi yapıldı. Mutasyon saptanmadı.

Hazırlık rejimi: busulfan (kiloya uygun dozda, -7,-6,-5,-4), fludarabin 30 mg/m² (5 gün, -7,-6,-5,-4,-3), ATLG (10 mg/kg/gün, -3,-2,-1) Proflaktik Kepra ve Defibrotide (3 hafta) verildi.

GVHD profilaksisi: MTX, Csa

Kök hücre kaynağı: kemik iliği

Verilen hücre sayısı: Cd34: 7,4x10⁶/kg, TNC: 4,3x10⁸/kg

Engraftman günü: Nötrofil: +13 Trombosit: +16. Günde tespit edildi.

Kimerizm:

+14. Gün: %98

1. yıl: %96

Klinik gidiş: Hastanın nakil sonrası 6. Aydan itibaren motor ve duyuusal bulgularında iyileşme gözlemlendi. Çevreye ilgisi arttı, emirleri yerine getirmeye başladı. Norolojik değerlendirmesinde kısmi düzelme gözlemlendi.

Sonuç: Çok nadir görülen ve literatürde az sayıda vaka bulunan fukosidoz olgularında KIT önemli bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

Anahtar kelimeler: metabolik hastalık, kök hücre nakli

Kaynaklar

Pekdemir, B., Bechelany, M., & Karav, S. (2025). Fucosidosis: A Review of a Rare Disease. International Journal of Molecular Sciences, 26(1), 353. <https://doi.org/10.3390/ijms26010353>

■ Multipl Myelom

P-29

Referans Numarası: 113

MULTIPLE MİYELOM HASTALARININ TEDAVİSİNDE KARFILZOMİB BAZLI TEDAVİLERİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Şerife Emre Ünsal, Gülşah Akyol, Mıhrıban Yıldırım

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Monoklonal plazma hücrelerinin neden olduğu multipl miyelom (MM), malign hematolojik hastalıklar arasında üçüncü sırada yer almaktadır. MM tedavisinde kullanılan VRD (Siklofosamid, Lenalidomid, Deksetazon) üçlü KT tedavisi birçok araştırmacı tarafından transplantasyona uygun hastalar için altın standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Bir diğer tedavi seçeneği olan karfilzomib bir proteazom inhibitörü olup, relaps veya refrakter multiple myelom tedavisi için onaylanmış olup, transplanta uygun veya uygun olmayan yeni tanı konmuş multiple myelom hastalarında farklı rejimlerde güvenilirlik ve etkinlik göstermiştir.

Materyal ve Metot: Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji ve Kemik İliği Transplantasyon Merkezi Kliniği ve Polikliniğine 2012-2024 yılları arasında başvuran Multiple Miyelom tanılı hastaların tedavisinde karfilzomib bazlı rejimlerin tedavi cevabı ve hastalık surveyine etkisini araştırmayı amaçladık.

Tartışma: Retrospektif olarak çalışmaya aldığımız 76 hastanın 29'u kadın (%38.2), 18'i erkek (%61.8) idi. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 57.6±9.8 yılı. %63. 8 hastanın kronik ek hastalığı mevcuttu, bunların yarıdan fazlasında iki ve üzeri ek hastalığı vardı (%32.9) (Şekil 1). Çoğunluğu evre II ve III idi (Sırasıyla ISS evre I %22.3, ISS evre II %46.1, ISS evre III %31.6). Hastaların yarısı IG G tipindeydi (%55.3). %25 IG A diğerleri non-sekretuar ve hafif zincir miyelom ile uyumlu idi. Hastalardan 58 hasta (%76.3) KRd (Karfilzomib-Lenalidomid-Deksetazon) şeklinde almıştı. Diğerleri sırayla 15 hasta KD (Karfilzomib-Deksetazon), 2 hasta KP (Karfilzomib-Pomalidomid), 1 hasta da KR (Karfilzomib-Lenalidomid) almıştı. Hastalar karfilzomib bazlı rejimlerden ortalama 5.1 kür almıştı (min 1- max 17 kür).

Son takipte 29 hasta (%38.2) hastalık ilişkili, 14 hasta da (%18.4) hastalık dışı nedenle exitus olmuştur. Cox regresyon analizinde cinsiyet, tanı yaşı, evre survivali etkilemedi. 6. Ayda FLC (serbest hafif zincir) oranının 1 birim artması ölüm riskini 1.002 birim artırmaktadır (1,001-1,002) (p=0,001).

31 hasta 5 ve üzeri sırada karfilzomib almıştı. 18 Hasta 4. sırada karfilzomib kullanmıştı. 5 ve üzeri sıralarda karfilzomib tedavisi alan hastaların surveyi düşük, ölüm olasılığı HR 2,55 kat (1,18-5,51) artmıştır (p=0,17) (Şekil 2).

İki randomize Faz III çalışma olan ENDEAVOR ve ASPIRE çalışmalarında; KRd, Rd (Deksetazon-Lenalidomid) ve bortezomib için sonuçları değerlendirilmiş ve KRd için OS üzerine daha etkili sonuçlar gösterilmiştir(1,2).

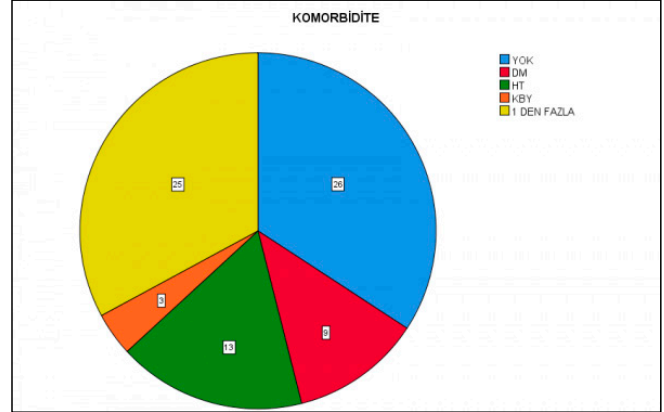
ASPIRE çalışması relaps MM'de elde edilen PFS ve yanıt oranlarındaki iyileşmeler göz önüne alındığında, KRd'nin yeni tanı almış MM hastalarında da değerlendirilmesinin gerektiğini öne sürmektedir. Bu durum, karfilzomibin daha erken evrelerde kullanımının potansiyel faydalarına işaret etmektedir(1). ENDEAVOR çalışmasında KD kolunun bortezomib koluna göre genel sağkalımı (OS) anlamlı derecede daha uzun olduğu gösterilmiştir(2). Bizim çalışmamızda da erken dönemde karfilzomib kullanımının surveye katkı sağladığı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Multiple miyelom, Karfilzomib

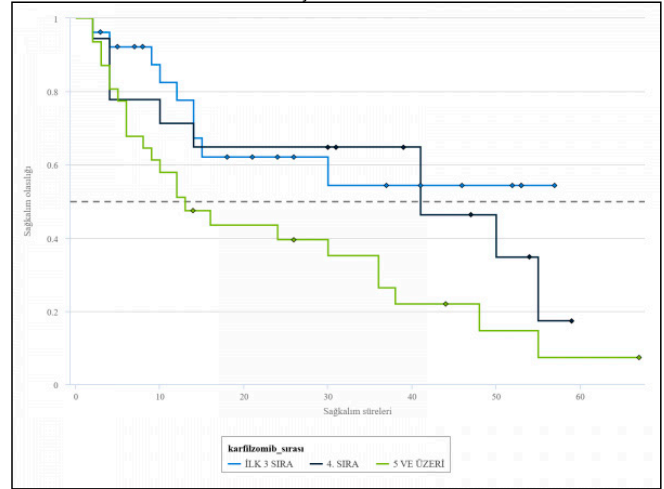
Kaynaklar

- 1- Stewart AK, Siegel D, Ludwig H et al. Overall survival (OS) of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd): final analysis from the randomized Phase 3 Aspire trial. Blood 130(Suppl. 1), 743-743 (2017).
- 2- Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al. Carfilzomib and dexamethasone versus ortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, Phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 17(1),27-38 (2016).

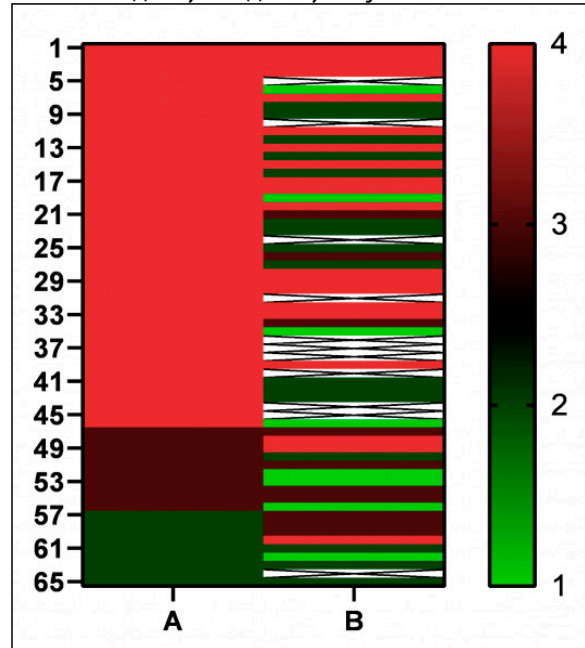
Karfilzomib kullanımı ve Komorbidite yüzdeleri



Karfilzomib kullanım sırası ve Mortalite ile ilişkisi



Karfilzomib öncesi(A) ve 6 ay sonrası(B) PET BT yanıt değerlendirilmesi



■ Multipl Myelom

P-30

Referans Numarası: 97

ANNE-KIZ VE BABA-OĞUL MULTİPLE MYELOMA

Hamiyet Özkan¹, Mihriban Yıldırım², Gülşah Akyol²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Giriş: Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin kontrolsüz büyümesiyle karakterizedir, işlevsiz sağlam immünoglobulinlerin veya immünoglobulin zincirlerinin aşırı üretimine yol açar. Anemi, kemik lezyonları, hiperkalsemi, enfeksiyon, böbrek yetmezliği, yorgunluk ve ağrı gibi semptomlara yol açar. Genetik kalıtsal bir hastalık olmamakla birlikte nadir ailesel olgular bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da iki farklı aileye ait birinci derece akraba olan 4 olgudan bahsedilmektedir.

Olgu Sunumu: OLGU 1 ve 2 (Anne-Kız) : Bilinen ek hastalığı olmayan, 52 yaş kadın hasta bel ağrısı şikayetiyle BSC polikliniğine başvurmuş. Hastaya çekilen BT'de L5 ve S1 vertebra korpuslarında yükseklik kaybına neden olan kompresyon fraktürü izlenmesi üzerine hematoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Yapılan tetkiklerinde WBC: 6,52x10³/µl, HGB:10,1 g/dl, Sedim: >140 mm/s, Total Protein: 9,13 g/dl, Albümin: 4,18 g/dl, Kalsiyum: 12,49 mg/dl, serbest Kappa hafif zincir: 10,9 mg/L (6,7-22,4) , serbest Lambda hafif zincir: 99,5 mg/L (8,3-27), kantitatif IGG: 577 (700-1600) tespit edildi. Hastaya yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisi (KİAB) sonucu Lambda monotipik plazma hücre neoplazisi ile uyumlu geldi. Hastaya kemoterapi verildi ve L1-L5 arasına 10 seans radyoterapi uygulandı. Takibinde OKHN yapıldı. Yukarıda bahsedilen olgunun annesi ise, bilinen diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ile tanılı 78 yaş kadın, aile hekimliğinden beyaz küre düşüklüğü ile hematoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Yapılan tetkiklerinde WBC: 2,82x10³/µl, HGB:9,2 g/dl, Total protein: 11,06 g/dl, Albümin: 3,27 g/dl, serbest Kappa hafif zincir: 32,7 mg/L (6,7-22,4) , serbest Lambda hafif zincir: 12,8 mg/L (8,3-27), kantitatif IGG:6526 (700-1600) tespit edildi. KİAB sonucu plazma hücreli neoplazi geldi.

OLGU 3 ve 4 (Baba-Oğul): 65 yaş erkek, bilinen diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı olan hasta bel ağrısı şikayetiyle çekilen MR'da L4-L5'te fokal osteoblastik aktivite artışı saptanması üzerine hematoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Hastaya yapılan tetkiklerde WBC: 6,59x10³/µl, HGB:13,8 g/dl, Total Protein: 9,37 g/dl, Albümin: 3,91 g/dl, serbest Kappa hafif zincir: 25,3 mg/L (6,7-22,4) , serbest Lambda hafif zincir: 221 mg/L (8,3-27), kantitatif IGG:3750 (700-1600) tespit edildi. Hastaya yapılan KİAB sonucu lambda monotipik plazmasitom ile uyumlu sonuçlandı. Hastaya sıralı kemoterapiler verildi. Tedavisinin 5. yılında hastanın takibinde pnömosepsis gelişmiş ve hasta exitus olmuştur. Yukarıda bahsedilen olgunun oğlu, bilinen ek hastalığı olmayan, 37 yaş erkek hasta, boyun ağrısı ile gittiği Beyin Sinir Cerrahisi Polikliniği'nde boyundan opere edilmiş. Patoloji sonucu C7 vertebrada kappa monotipik plazmasitom ile uyumlu gelmiş. Hastanın boynuna 25 seans radyoterapi uygulanmış ve sonrasında ilaçsız takibe alınmış. Takibinde 3 yıl sonra çekilen Pet BT'de yaygın kemik lezyonları ile primer hastalığın belirgin progresyonu açısından anlamlı bulgular izlenen, ISS Evre 2 olan hastaya sıralı kemoterapi verilip OKHN yapıldı.

Tartışma: MM, genellikle ileri yaşta görülmesine rağmen, nadiren ailevi faktörler ve genetik geçiş de bu hastalığın gelişmesinde rol oynayabilmektedir. Özellikle, bu olguların ailevi ilişkisi göz önüne alındığında, MM'nin genetik bir geçiş gösterebileceği yönünde bazı ipuçları ortaya çıkmaktadır. Bu konuda kesin sonuçlar çıkarmak zordur. Çünkü MM, çok faktörlü bir hastalık olup, genetik, çevresel ve yaşamsal faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmaktadır.

Sonuç: Sonuç olarak, MM ilerleyici bir hastalık olup, tedavi süreci uzun ve karmaşık olabilir. Genetik polimorfizmler ve gen mutasyonlarının MM ile ilişkili olup olmadığına dair kesin sonuçlar elde edilememiştir. Ailevi vakalar, MM'nin genetik geçişini düşündürse de, bu alanda daha fazla araştırma ve klinik veri gereklidir.

Anahtar kelimeler: multiple miyeloma, ailesel, genetik, fish analizi

Tablo 1. Olguların Tanımlayıcı Özellikleri ve Tipleri

	Yaş	Geliş Klinik	MM tipi	Genetik	Sağ/ MM tanı yaşı
Anne - Kız	1 52	Bel ağrısı	IgG/Lambda	NEGATİF	Sağ/ 50
	2 78	Hematolojik	IgG/Kappa	13q14,3 %13 MONOZOMİ	Sağ / 77
Baba - Oğul	3 65	Bel ağrısı	IgG/Lambda	NEGATİF	Ölü/61
	4 37	Boyun ağrısı	IgG/Kappa	NEGATİF	Sağ/32

■ Akut Lösemi

P-31

Referans Numarası: 11

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NÜKS GELİŞEN VE NÜKS SONRASINDA YENİ ORTAYA ÇIKAN FLT3 MUTANT AML TANILI OLGU VE YÖNETİMİ

Ali Turunç, Funda Tanrıkulu

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut Myeloid Lösemi'de FLT3 mutasyonları sık görülen ve yüksek relaps riskiyle ilişkilendirilen mutasyonlardır. Bu mutasyonun görüldüğü hastalar allojenik kök hücre nakli sonrasında bile olumsuz prognoza sahiptir. Bu olgumuzda ilk başta AML tanısı alan ve FLT3 mutasyonu saptanmayan 30 yaşında erkek hastanın allojenik kök hücre nakli sonrası nüks gelişimi ve yeni ortaya çıkan FLT3 mutasyonu görülmesi, sonrasında haploidentik kök hücre nakli ve Gilteritinib idame tedavisiyle yönetimini sunmaktayız.

Olgu: Bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan hasta, hastanemize halsizlik efor dispnesi ve burun kanaması şikayeti ile başvurması sonucu yapılan tetkiklerinde AML tanısı almıştır. Bunu üzerine hastaya 7+3 kemoterapi protokolü başlandı. Hastadan gönderilen sitogenetik incelemede hastanın FLT3 wild tipte olduğu görüldü. İndüksiyon tedavisi sonrası kontrol kemik iliğinde remisyonda izlenen hastaya 2 kür high doz ARA-C konsolidasyon kemoterapisi verildi. Daha sonra akraba dışı tam uyumlu donörden Mayıs 2022'de allojenik kök hücre nakli yapıldı. Takiplerinde GVHD gelişmeyen ve 2 yıl remisyonda takip edilen hastada, Haziran 2024'te Nüks saptandı. Nüks sonrası yeniden yapılan genetik incelemede FLT3 mutant saptandı. Bunun üzerine kurtarma kemoterapisi olarak FLAG protokolü başlandı ve Gilteritinib tedavisi ile kombine edildi. FLAG+Gilteritinib tedavisi sonrasında remisyona giren hasta, uyumlu donörü olmaması üzerine dış merkeze kardeşinden Haploidentik kök hücre nakli yapılması amacıyla yönlendirildi. Hastaya Kasım 2024'te Haploidentik kök hücre nakli yapıldı. Daha sonra takibine merkezimizde devam eden hastaya engraftman sonrası Gilteritinib idame tedavisi nakil sonrası 45. Gününde başlandı. Hastanın en son poliklinik kontrolü nakil sonrası 70. gününde komplikasyonsuz takibine devam edilmektedir.

Sonuç: Hasta ilk tanı anında FLT3 wild tip olması ve AKHN sonrası nüks gelişikten sonra FLT3 mutasyonu saptanması açısından takibi özellikli bir vaka olarak ele alınmıştır. Hastanın uyumlu ikinci bir donörünün olmaması ve daha önce nüks öyküsünün olması nedeniyle hastada Haploidentik nakil yapılması vakanın yönetimini daha komplike hale getirmiştir. Ayrıca güncel literatür verileri ve devam eden çalışmaların olumlu sonuçları ışığında nakil sonrası kliniğimizde Gilteritinib idame tedavisi verilen ilk vaka olma özelliğini taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Myeloid Leukemia, Allogeneic Transplantation, Haploidentik Transplantation

■ Pediatrik Konular

P-32

Referans Numarası: 131

GİMAP5 EKSİKLİĞİ VAKASINDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Burcu Tufan Taş¹, Ömer Doğru¹, Rabia Emel Şenay¹, Nurşah Eker¹, Safa Barış², Ahmet Koç¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Kliniği, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerjisi Ve İmmünoloji Kliniği, İstanbul

Gimap5 eksikliği, 2023 yılında tanımlanan, nadir görülen, otozomal resesif kalıtılan bir primer immün yetmezlik hastalığıdır. T hücrelerinin

gelişiminde ve ayatta kalmasında kritik rol oynayan Gimap5 proteinindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Hastalarda ciddi enfeksiyonlara ve otoimmün bozukluklara yatkın olur, tekrarlayan enfeksiyonlar, büyüme geriliğinin yanında seramid metabolizmasıyla ilgili, ciddi otoimmün sitopeniler, lenfoma gelişimi söz konusu olabilmektedir. Gimap5 proteini hücre içerisinde LCK proteiniyle birleşerek kazain kinaz'ı kontrol altına alır. Normal şartlarda kazain kinaz hücre içinde uzun zincirli seramid birikimi sağlamaktadır. Gimap5 eksikliğinde bu yolak aşırı aktive olarak anormal seramid birikimi T lenfositlerin erken apoptoza gitmesine neden olarak hematolojik bulguların ortaya çıkarır. Gimap5 eksikliğinin kesin bir tedavisi olmamakla birlikte, hematopoetik kök hücre nakli(HKHN) potansiyel bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Literatürde HKHN yapılan Gimap5 eksikliği vakası bulunmadığı için hastamızın sunulması uygun görülmüştür.

17 yaşında erkek hasta, geçirilmiş herpes zoster enfeksiyonu sonrasında transfüzyon, steroid ve eltrombopag tedavileri ile düzelmeyen pansitopenisinin olması nedeniyle tarafımıza yönlendirildi. Fizik muayenesinde 2cm splenomegalisi dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde WBC:1.2x10³/µL, nötrofil sayısı:0x10³/µL, lenfosit:0.7x10³/µL, Hgb:7.4g/dL, MCV:96fL, retikülosit:%4.7, trombosit sayısı:41x10³/µL, periferik yaymada atipik hücreye rastlanmadı. Direkt coombs+2, KİA'da normal maturasyon ve megakaryosit artışı saptandı. Karaciğer, böbrek testleri normal sınırlarda. Mediasten normal genişlikte, ultrasound görüntülemesi normaldi. Sirolimus tedavisi başlanan hastada hematolojik bulgular kontrol altına alındı ancak yan etki nedeniyle uzun süre devam ettirilemedi. 2017 yılında Evre IIIB mikst sellüler tip hodgkin lenfoma tanısı ile kemoterapi ve sonrasında radyoterapi aldığı; takiplerinde erken dönemde nüks olduğu ve başka bir merkezde yeniden kemoterapi uygulandığı, kür sağlandığı öğrenildi. Şubat 2020'de 17 yaşında iken herpes zoster enfeksiyonu sırasında pansitopenisinin olması ve sebat etmesiyle hastanemize yönlendirilen hastanın yapılan immünolojik değerlendirmesinde lenfosit alt grup analizinde CD4 sayıları düşük saptandı, ciddi T, B ve NK hücre düşüklükleri bulundu(CD3:539/mm³: 343/mm³, CD8: 203/mm³, CD19: 84/mm³, CD16/56: 24/mm³). Çocuk Immunolojisi kliniği tarafından yapılan WES analizinde geninde c.726C>A, p.Cys242Ter homozigot mutasyon tespit edildi. Aile içi segregasyon analizi kalıtım paterni ile uyumlu saptandı. Erken dönemde tekrarlayan lenfoma geçirme öyküsü ve hastalığın ağır hematolojik bulguları nedeniyle hastaya allojenik hematopoetik kök hücre nakli planlandı. Aile içi tam uyumlu donörü olmayan hastaya 10/10 HLA uyumlu MUD den allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapıldı. Nötrofil engraftmanı ve trombosit engraftmanı +13.günde gerçekleşti. Hastada akut GVHH gözlenmedi, tam kimerizm sağlandı. Hastanın 24 aylık takip süresince tam donör kimerizmi devam etmektedir.

Gimap5 eksikliği olan hasta sayısı dünya genelinde sınırlıdır, literatürde bu hastalara HKHN uygulanmasıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu vaka, 10/10 HLA uyumlu akraba dışı donörden yapılan HKHN'nin Gimap5 eksikliği olan hastalarda etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. Ancak, daha geniş hasta serilerine ve uzun dönem takip verilerine ihtiyaç vardır.

Gimap5 eksikliği olan, aile içi uygun donörü olmayan hastalarda, uygun hazırlama rejimi ile akraba dışı donörlerden başarılı bir şekilde allojenik HKHN gerçekleştirilebilir. Bu sayede hastaların bağışıklık fonksiyonlarını yeniden kazanmalarına ve yaşam kalitelerini artırmalarına olanak sağlanmış olur.

Anahtar kelimeler: allojenik nakil, gimap5, immün yetmezlik

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-33

Referans Numarası: 149

İNTRAVEZİKAL OZON TEDAVİSİ YANITLI İKİ BK POLYOMA VİRÜS OLGUSU

Nurgül Özgür Yurttaş, Aslıhan Sezgin, Hasan Sami Göksoy

Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, Yeni Yüzyıl Üniversitesi

BK virüs, özellikle allo KHN sonrasında görülen ve hemorajik sistit gibi komplikasyonlara yol açabilen bir patojendir. Bu virüsün reaktivasyonu, nakil sonrası dönemde morbiditeye neden olmakta ve tedavide zorluklar yaratmaktadır. Literatürde, risk faktörleri, tanı ve tedavi yaklaşımları ortaya konmuş ancak tedavi modaliteleri konusunda farklı yaklaşımlar denenmiştir. Biz de farklı tedavi yöntemleri denedikimiz ve sonuç olarak

intravezikal ozon tedavisi ile anlamlı yanıt aldığımız iki vakamızı sunmak istedik (1, 2).

Olgu 1: 37 yaş E hasta, 2022'de yüksek riskli B ALL tanısı aldı. KT sonrası remisyona giren hastaya 24 Kasım 2022'de 9/10 uyumlu kardeşinden allojenik KHN yapıldı. Mart 2024'te nüks gelişti. Temmuz 2024'te 2. kez allojenik kök hücre nakli yapıldı.Naklin 13. gününde hastada idrarda yanma ve makroskopik hematüri başladı.Üriner US'ge mesanede diffüz duvar kalınlaşması vardı.Siprofloksasin tedavisi ve mesane irigasyonu yapıldı. Kan BK virüs:1449 IU/ml; idrar >100 milyon IU/ml. Hastaya IV Sidofovir + Probenesid verildi.Üriner US'de sağ böbrekte pelvikalisyel ektazi ve mesanede 6 cm hematoma vardı. İdrar sondasından ardışık 2 gün trombosit süsp ve hyaluronik asit yapıldı. Hematüri devam etti ve kreatinin giderek arttı. Siklosporin kesilerek Sirolimusa geçildi.Hematürisi devam eden vakaya bilateral nefrostomi takıldı ve Girişimsel Radyoloji arteriyel embolizasyon işlemi yaptı. 5 kez sistoskopik hematoma boşaltma ve PRP işlemi yapıldı. BK virüs kan ve idrar düzeyleri düştü ve Kasım 2024'te kan ve idrar BK virüs negatif izlendi. Tedavilere yanıt alınamayan vakaya sistektomi kararı verildi. Hasta ve yakını işlemi kabul etmediler.Hastaya intravezikal ozon tedavisi başlandı.Makroskopik hematürisi önce nefrostomide ardından da mesanede giderek azaldı. Nakil 134. gününde vakanın nefrostomileri ve mesane irigasyonu kapatıldı.Ardından idrar sondası çıkarıldı ve nefrostomi tüpleri çekildi.Nakil 159. gününde Üriner US'de eski incelemeye kıyasla belirgin regresyon izlendi.Vaka remisyonda olup takibine ayaktan devam edilmektedir.

Olgu 2: 48 yaş E hasta, T PLL tanılı, 6 kür Bendamustin ile yanıtlı;Ekim 2024'te 9/10 uyumlu Türkök vericiden allojenik KHN yapıldı. Nakil 31. günde idrarda yanma yakınması başladı. Hastaya IV ve oral hidrasyon ve Siprofloksasin tedavisi verildi.Hematürisi arttı.Kan BK virüs 476 IU/ml ve idrar >100 milyon IU/ml geldi. Nakil 43. günde pıhtılı şekilde makroskopik hematürisi oldu.Mesane irigasyonu başlandı.Üriner US'de mesane trabeküller, duvar kalınlığı artmış.Nakil 52. günde kreatinin artmaya başladı. Yakınma ve kliniği devam eden hasta Fizik Tedavi tarafından hastaya intravezikal ozon tedavisi başlandı.Makroskopik hematürinin rengi açılmaya başladı.Nakil 62. günde makroskopik hematüri tamamen geriledi. Mesane irigasyonu kesildi. Hasta remisyonda ve halen Hematoloji poliklinik takiplerine devam etmektedir.

Allojenik KHN sonrası yoğun immünsupresyon, hazırlık rejimi, nakil kaynakları ve erken dönem komplikasyonlar BK virüs reaktivasyonunun risk faktörleri arasındadır (3,5).Literatürde antitaval ve destekleyici tedaviler ve lokal invaziv işlemlerin etkinliği tartışılmaktadır.Çalışmalar, bu tedavilerin kombinasyonunun hastalık seyrini olumlu etkileyebileceğini ortaya koymaktadır (4). Ayrıca Jandial ve ark çalışmasında (6), hiperbarik oksijen tedavisi, intravezikal fibrin yapıştırıcı ve PRP gibi bazı alternatif tedavi yaklaşımlarına değinilmiştir. Biz de özellikle ilk vakamızda standart ve alternatif tedavi yöntemlerinin pek çoğunu denedik ancak başarı sağlanamadı.İki vakamızda BK virüs ile deneyim çok olmamakla birlikte çeşitli sistit tablolarında kullanılıp başarı elde edilmiş intravezikal ozon tedavisini kullandık. İki vakada da klinik yanıt sağlandı.Literatürde interstisyel sistit, radyasyon sistiti ve yüzeyel mesane kanserlerinde bu tedavinin kullanıldığı ve çeşitli yanıtlar elde edildiği bildirilmiştir.Bu tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği konusunda daha kapsamlı ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: allojenik, BK, virüs, intravezikal, ozon

Kaynaklar

1. Tzannou, I., Papadopoulou, A., ve ark (2017). Off-the-shelf virus-specific T cells to treat BK virus, human herpesvirus 6, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 35(31), 3547-3557.
2. Saade, A., Styczynski, J., & Cesaro, S. (2020). BK virus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation: An update on pathogenesis, immune responses, diagnosis, and treatments. *Journal of Infection*.
3. Zhou, X., Zhang, S., ve ark (2023). Risk factors for BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Transplantation*.
4. Sökmen, H., Öztürk, G., ve ark (2023). BK Virus Infections and Hemorrhagic Cystitis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *New Microbiologica*, 46(2), 141-145.
5. Rorije NMG, Shea, M. M., ve ark (2014). BK Virus Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Cohort Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 20(5), 564-570.
6. Jandial, A., Mishra, K., ve ark (2021). Management of BK virus-associated haemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 8, 1-13.

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN HEMORAJİK SİSTİT TEDAVİSİNDE İNTRAVEZİKAL OZON TEDAVİSİNİN YERİ: İKİ VAKA SUNUMU

Burcu Tufan Taş¹, Rabia Emel Şenay¹, Nurşah Eker¹, Savaş Şencan², Ahmet Koç¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Kliniği, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, İstanbul

Hemorajik sistit hematopoetik kök hücre nakli(HKHN) sonrası sık görülen bir komplikasyondur. Nakil sonrası ortaya çıkma zamanına göre, erken veya geç başlangıçlı olarak tanımlanır. Erken başlangıçlı hemorajik sistit, hazırlık rejiminin bitiminden 48 saat sonra ortaya çıkar ve ilaç metabolitlerinin, radyoterapinin mesane mukozası üzerindeki doğrudan toksik etkisinin bir sonucudur. Geç başlangıçlı hemorajik sistit ise genellikle nötrofil engraftman periyodu(2-4. Haftalar) veya HKHN'den sonraki üçüncü ayda başlar. Burada ana risk faktörü polyomavirüs BK(BKPyV) iken, ADV, CMV ve HHV6 gibi diğer virüsler nadiren görülür. Tedavisini hiperhidrasyon, zorlu diürez, İV sidofovir, hiperbarik oksijen tedavisi, sistoskopi ile fibrin glue uygulaması yanında son zamanlarda uygulaması gittikçe artan intravezikal ozon tedavisinden oluşmaktadır.

Burada allojenik kemik iliği nakli sonrası hemorajik sistit gelişen ve medikal tedavilere ek olarak intravezikal ozon tedavisi uygulaması sonrası yanıt alınan iki vaka sunulacaktır.

Vaka 1: 5 yaş 1 aylık erkek hasta, yüksek risk AML tanısı ile 9/10 akraba dışı donörden periferik kaynaklı allojenik kök hücre nakli yapıldı(CD34 (+) kök hücre sayısı 5.94x10⁶/kg). Nötrofil engraftmanı+21. gün, trombosit engraftmanı +14. günde gerçekleşti. Grade 3 cilt ve grade 2 gastrointestinal sistem GVHH dışında komplikasyon gelişmedi. Lokal, sistemik ve oral steroid tedavilerine ek olarak iv metotreksat tedavisi, sonrasında da ruxolitinib tedavisi uygulanan hastadan yanıt alındı, semptomları geriledi. Kimerizm 1. ve 2. aylarda %100 idi. Post nakil +64. gününde hematürisi saptanan hastanın kan Adenovirüs PCR pozitif saptandı. Hastaya siprofloksasin, hiperhidrasyon, zorlu diürez, gansiklovir tedavisine ek mesane içi hyalüronik asit tedavisi haftada bir toplam 4 kez ve İV sidofovir ile birlikte oral probenesid tedavisi haftada bir toplam 6 kez uygulanmasına rağmen hematürisi devam etti. Postnakil +92. gününde intravezikal ozon tedavi protokolü haftalık 2 kez olacak şekilde, toplam 4 kez uygulandı ve hastanın hematürisi geriledi.

Vaka 2: 11 yaş erkek hasta, relaps ALL tanısıyla 9/10 uyumlu akraba dışı donörden periferik kaynaklı allojenik kök hücre nakli komplikasyonsuz olarak gerçekleştirildi(CD34(+)) kök hücre sayısı 5.94x10⁶/kg). Nötrofil engraftmanı:+16.gün gerçekleşti. Trombosit engraftmanının gerçekleşmemesi ve aralıklı trombosit desteği ihtiyacı nedeniyle hastaya önce eltrombopag, takibinde romiplostim tedavisi uygulandı. Nakilden sonraki süreçte grade 4 gastrointestinal sistem, grade 2 cilt GVHH gelişen hastaya siklosporin tedavisine ek lokal, oral ve sistemik steroid tedavisi, haftalık metotreksat tedavisi uygulandı. Yanıt alınamayınca ruxolitinib tedavisi başlandı. Belirgin myelosupresyona neden olmasından dolayı ruxolitinib tedavisi kesilip, takrolimus tedavisine geçildi, semptomları kontrol altına alındı. 1.,2.,3. ve 4.ay komplet kimerizmi vardı. Hastamızın nakil sonrası +20. gününde hematürisi saptandı. Hiperhidrasyon, diürez ve mesane içi hyalüronik asit tedavisi uygulandı. Haftada 2 kez olacak şekilde toplam 2 seans intravezikal ozon tedavi protokolü uygulandı, makroskopik hematürisi geriledi, mikroskopik hematürisi devam etti. Kolit tablosu da kliniğine eşlik eden hastanın post nakil 44. gününde idrar CMV titresi negatif, kan CMV titresi pozitif idi(1500/kopya). Kolit nedeniyle yapılan kolonoskopik doku örneklemesinde doku CMV titresi de pozitif saptandı, bu nedenle İV foskarnet tedavisi başlandı. Mikroskopik hematürisi de geriledi ve hastanın ek ozon tedavisine ihtiyaç duyulmadı.

Hemorajik sistit gelişmesi durumunda ozonun antienflamatuvar, anti-oksidatif kapasitenin aktivasyonu ve immüno-modülasyon etkilerinden faydalanılır. Kemik iliği nakli sonrası gelişen hematüri durumlarında medikal tedavilerle yanıt alınmadığı durumlarda intravezikal ozon tedavisi uygulaması ek tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: allojenik nakil, hemorajik sistit, ozon tedavisi

ALLOGENEİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ ESNASINDA GELİŞEN FEBRİL NÖTROPENİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Selda Kahraman, Evren Özdemir

Medicana İzmir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Medicana İzmir Hastanesinde Ocak 2022-Haziran 2024 tarihleri arasında allogeneik kök hücre nakli (AKHN) yapılan 78 hastanın verileri geriye doğru incelenerek hastaların nakil esnasında nötropenik oldukları dönemde gelişen ateş nedenleri ve alınan kültürlerde üreyen etken patojenler değerlendirildi.

Hastaların 36'sı (%46,2) kadın, 42'si(53,8) erkek idi. 38 hastaya (%48,7) miyeloablatif akraba, 26 hastaya (%33,3) miyeloablatif akraba dışı, 14 hastaya (%17,9) haploidantik AKHN yapıldı. 58 hastaya 10/10, 11 hastaya 5/10 uyumlu, 3 hastaya 6/10 uyumlu donörden kemik iliği nakli yapıldı.

Hastaların tanılarına bakıldığında 37 hasta (%45,9) AML, 11 hasta(%14,2) ALL, 8 hasta (%10,3) multiple myeloma, 7 hasta (%9) MDS-RAEB1-2 idi.

Tüm hastalara nakil sonrası +1. günde profilaktik olarak levofloksasin flk 500 mg 1x1, flukonazol 200 mg iv (6 hasta sekonder profilaksi olarak vorikonazol), asiklovir iv tedavisi başlandı. Hastaların ateşleri>38 derece olduğunda kateter -perifer kan kültürleri, idrar ve alınabilen hastalarda balgam kültürleri alındı, akciğer yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) çekildi, Nakil sırasında 55 hastada(%70,5) febril nötropeni gelişirken, 23 hastada (%29,5) febril nötropeni gelişmedi. Febril nötropeni sırasında çekilen HRCT de 10 hastada buzlu cam alanları, 5 hastada nodüler lezyon ve etrafında halo bulgusu, 2 hastada lobar pnömoni saptandı. 38 hastanın HRCT si normaldi.

Nakle girenken hastaların 72 si (%92,3) ü flukonazol, 6 hasta (%7,7) vorikonazol profilaksisi alıyorlardı. Nakil sırasında gelişen nötropenik ateş sırasında 31 hasta ampirik, 8 hasta preemptif, 2 hasta kanıtlı olarak antifungal tedavi aldı

Hastaların ateşli dönemde alınan kan kültürlerinde 7 hastada ESBL negatif E.Coli, 6 hastada metisin dirençli kaogülaz negatif Stafilokokcus Aureus (MRKNS), 5 hastada Stafilokokcus epidermidisi, 3 hastada karbapenem sensitif, 1 hastada karbapenem dirençli klebsiella pneumonia, 3 hastada Stafilokokcus Hominis, 1 hastada Psödomonas Aeruginosa, 1 hastada Enterokokcus faecium, 1 hastada Stafilokokcus Hemoliticus, 1 hastada Candida parapsilosis ürerken 27 hastanın kan kültürlerinde üreme olmadı. 4 hastanın idrar kültüründe Echericia Coli, 1 hastada karbapenem dirençli, 1 hastada karbapenem duyarlı Klebsiella pneumonia, 1 hastada stenotrophomonas maltophilia ürerken, 49 hastada idrar kültüründe üreme olmadı. Balgam kültürlerine bakıldığında 2 hastanın balgamında Candida glabrata, 1 hastada Aspergillus Fumigatus, 1 hastada Enterokokcus Faecium, 1 hastada E.Coli üredi.

Tedavi sırasında 19 hasta meropenem, teikoplanin, 16 hasta meropenem, teikoplanin, amikasin, 10 hasta meropenem, tigesiklin, amikasin, 10 hasta meropenem, kolistin, tigesiklin, amikasin, 1 hasta seftazidim-avibaktam, tigesiklin, kolimisin, amikasin tedavisi aldı .

Nakil sonrası bir hastada primer, 5 hastada sekonder engraftman yetmezliği izlendi. (toplam %7,8) Sadece 2 hasta naklin ilk 30 gününde (%2,6) ilk 100 gününde 12 hasta, ilk yılında ise 23 hasta öldü.

Son izlem tarihinde hastaların 25 hastanın çeşitli nedenlerle kaybedildiği görüldü. Hastaların ölüm nedenleri Tablo 1'de sunuldu. Takipte 7 hasta da relaps gelişti ve 5 hasta hastalık progresyonu nedeni ile kaybedilirken non relaps mortalite 20 hastada gelişti.

Sonuç olarak; kliniğimizde AKHN yapılan %29.5 hastada febril nötropeni gelişmeden hasta taburcu edilebilmiştir. Fakat yeni geliştirilen antibiyotiklere rağmen karbapenem dirençli gr (-) bakteriler nakil sırasında önemli morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Allogeneik kök hücre nakli, ateş, karbapenem dirençli K. Pneumonia

Tablo 1. Hastaların ölüm sebepleri

Ölüm sebepleri	Sıklık- toplam 25 hasta	Yüzde (%)
Hastalık progresyonu- pnömoni	5	20

Pnömoni	4	16
GVHD	4	16
Pnömoni-GVHD	4	16
Klebsiella pneumonia sepsisi	2	8
Pseudomonas Aeruginosa sepsisi	2	8
Engraftan yetmezliği- Pnömoni	1	4
Çoklu organ yetmezliği	2	8

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-36

Referans Numarası: 23

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKİL SONRASI GELİŞEN NADİR BİR KOMPLİKASYON: GUILLAIN-BARRE SENDROMU'PSİKOSOSYAL BAKIM DESTEĞİ OLGU SUNUMU'

Esra Barın, Merve Karabulut, Elif Yılmaz

Medipol Mega Üniversite Hastanesi

Giriş: Guillain-Barre Sendromu (GBS) periferik sinir ve sinir köklerinin akut, enflamatuvar immün bir hastalıdır. GBS genellikle ilerleyici flask paralizisi ve derin tendon refleks azalması ile giden,yaygın duysal, motor ve otonomik semptomlarla karakterize edinsel akut poliradikülonöropatidir. Plazmaferes ve IVIG tedavi için kullanılabilir. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası GBS gelişen olgular bildirilmiştir. Multipl Myelom (MM) klonal plazma hücrelerinin anormal proliferasyonu ile karakterize bir malign hastalıktır. Merkezimizde gerçekleştirdiğimiz MM tanılı hastamızda OHKHN sonrası gelişen GBS bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu: 60 y k hasta MM tanılı OHKHN yapılmış hasta naklinin +24. gününde nakil sonrası servisten taburcu edilmiştir. Hasta taburculuk sonrası OHKHN +32. gününde bilateral ayak tabanında yanma uyuşma başlamış artarak bu durum ayak tabanından kalçasına kollarına ve ellerine yayılım göstermiş. OHKHN +36. gününde yürüyememe, kolları güçsüzlük, yutkunmada zorluk, kas ağrıları şikayetleri gelişmeye başlamış. Hasta servise yatışında bilinci açık, oryantasyonu ve kooperasyonu mevcut. Vital bulgularında taşikardik tablo ön planda idi.Hastanın ilk muayenesi hematoloji hekim ve nöroloji hekim tarafından yapılarak kranial sinirler intakt, üst ekstremitelerde 2/5, alt ekstremitelerde 2/5 olacak şekilde nörolojik muayenesi (NM) yapılmıştır. Ön planda nöroloji tarafından GBS düşülmüştür. Hastadan myelitis/santral tutulum kontrastlı MR çekimi yapılmış. Kardiyolojiye danışılarak otonom tutulum olmadığı için hastaya betabloker tedavisi başlanılmış. Hastanın yaygın kas ağrıları için aynı gün neyronin tedavisi başlanılmış. Hastaya günde 32 gram olacak şekilde 5 günlük IVIG tedavisine başlanılmıştır. Hastamızın aspirasyon riski açısından oral alımı stoplanmıştır. Hastaya eş zamanlı olarak fizyoterapi (FTR) seanslarına başlanıldı. Hasta immobil hasta grubunda takip edilip olası bası yarasından korumak için pozisyon çarkı uygulandı. Hastanın IAD oluşumunu engellemek için üriner sonda takılması sağlandı. Hastanın kas ağrıları için algoloji ile iş birliği yapılarak analjezik tedavisi düzenlendi. Günlük olarak her vardiya değişiminde NM yapılarak bilgi aktarımı yapıldı aynı zamanda psikososyal hemşirelik bakımı desteği sağlandı. Hastanın IVIG tedavisinin 4. gününde verilen pozisyonlara uyum süresi ilk güne göre artış gözlemlendi. Tedavinin 5. gününde gece vardiyasında NM de facial bölgede uyuşukluk şikayeti başladı.Hastanın IVIG tedavisinden sonra kas gücünü kazanmaya başlamıştır. Solunumsal açıdan aspire riski düşünülmeyen hastamızın kas gücünün 3/5 olması nedeniyle katı gıdalara geçilmesi sağlanmıştır. Hastamızın naklinin +63, hastaneye yatışının 20. günden itibaren kas kuvveti artmış olup pozisyonlarında destek sağlamaya başlamıştır. Hastaya günlük olarak FTR uygulamasına devam edilmiştir. Hastanın yatışından itibaren 30. gününden sonra FTR ile beraber servis içerisinde yürüyüşlerine başlanılmıştır. Yatışının 45. gününde naklinin +88. gününde MM hastalığı prognoze olmadan, ikamet ettiği ilde FTR seanslarına devam etmesi esasıyla taburcu edilmiştir.

Hemşirelik Bakımı: Erken dönem OHKHN nedeniyle,izolasyon önlemlerine dikkat edildi. Üriner sondaya bağlı oluşabilecek enfeksiyonlar için genital bölge temizliği ve vücut banyosu sağlandı. Bası yarası oluşumunu engellemek için havali yatak ile sağlanıp koruyucu bariyer kremlerin her bakım esnasında uygulanmasına dikkat edildi. Hastanın emosyonel durumları göz önünde bulundurularak süreç uyum içinde yürütüldü.

Sonuç:GBS deneyimli ekip tarafından tedaviye erken başlanması hastanın tedaviye yanıtını arttırmıştır. Psikososyal bakım ile desteklenen

uygun hemşirelik bakımları ile hasta bakımı ve süreci olumlu yönde sonuçlanmıştır.

Öneri olarak; Psikososyal bakım, duysal ve sosyal ihtiyaçlarını karşılayarak tedaviye daha iyi uyum sağlamalarına yardımcı olabilir.Hemşirelerin bu süreçteki müdahaleleri, ve bireysel ihtiyaçlara uygun bakım tedavisinin sürdürülmesi iyileştirilebilir.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-37

Referans Numarası: 70

CMV'NİN CİLT TUTULUMU OLGU SUNUMU

Yunus Can Özalp, Senem Maral, Süreyya Yiğit Kaya, Hüseyin Saffet Beköz, Ömür Gökmen Sevindik, Leylagül Kaynar

İstanbul Medipol Üniversitesi

Olgu: 66 yaşında miyelodisplastik sendrom tanılı kadın hasta incelenen kemik iliği biyopsisinde %7 blast artışı mevcut. Fludarabin + busulfan hazırlama rejimi sonrası hastaya 28.01.2023 tarihinde kardeşinden allojenik kök hücre nakli yapıldı. (HSCT nakil skoru:3). 03.02.2023 tarihinde sol kolda güçsüzlük tarifleyen hastanın kranial MR'ında enfarktlar tespit edildi. 06.02.2023 tarihinde epileptik nöbet geçirmesi nedeni ile nörolojinin önerisi ile levetiracetam başlanıldı. 10.02.2023 Takibinde dispnesi artan ve ateşleri devam eden hasta yoğun bakım ünitesine devir edildi. 14.02.2023 tarihinde genel durumu stabilleşen hasta genel durum bozukluğu idame tedavisi amacıyla hematoloji servisine interne edildi.

Kronik hastalıklarında mitral valv yetmezliği ,hipertansiyon, serebrovasküler hastalık, miyelodisplastik sendrom, GVHD (Graft vs Host Disease), serebellar abse mevcut.

13.03.2023 tarihinde gluteal bölgede derinden kabarık hiperemik ülse-rasyon şeklinde ilk cilt tutulumu görüldü ve dermatoloji ünitesine konsültasyon gönderildi. Dermatoloji ünitesi tarafından Basitrasin 15000 U.I. ve Neomisin Sülfat 150 mg içeren 30 gramlık pomad ve çinko içerikli bariyer kremleri pansuman önerildi. Önerilen metod ve medikal tedaviyle pansumanı yapılmaya devam etti. 30.03.2023 tarihinde yaygın hiperemik lezyonlardaki ilerleyişten dolayı dermatoloji ünitesine akut cilt gvhd (growth vs host disease) şüphesiyle dermatoloji ünitesinden cilt biyopsisi alınması için rekonsülte edildi. Sık pozisyon değişimi ve mevcut pansumanın devamı önerilerek cilt lezyonlarından punch biyopsi alındı. 03.04.2023 tarihinde akut cilt gvhd şüphesinden ziyade patoloji sonucu CMV (sitomegalovirus) cilt tutulumu lehine sonuçlandı ve dermatoloji ünitesine rekonsülte edildi. Dermatoloji ünitesi purpurik,morbiliform,vezikülobüllöz erüpsiyon ve nekrotik papül olmadığını belirterek hastamızın mevcut lezyonlarının gerilemekte olduğunu, mevcut pansumanının devamını ve serolojik olarak CMV çalışmasını talep etti. 04.04.2023 tarihinde plazma(EDTA)'dan CMV DNA PCR KANTİTATİF olarak 50.688 olarak yüksek değerde izole edildi ve raporu sonuçlandı. Enfeksiyon hastalıklarına konsültasyon gönderildi ve 2x5 mg/kg iv cymeven tedavisi mevcut laboratuvar değerlerine yönelik olarak önerildi ve aynı gün intravenöz tedavisi başlandı.11.04 tarihinde plazma(EDTA)'dan CMV DNA PCR KANTİTATİF olarak 11.498 olarak yüksek değerde ancak bir önceki değere göre düşüşte olarak izole edildi ve raporu sonuçlandı. 14.04 tarihinde plazma(EDTA)'dan CMV DNA PCR KANTİTATİF olarak 1.338 olarak yüksek değerde ancak bir önceki değere göre düşüşte olarak izole edildi ve raporu sonuçlandı. 11.04 tarihinde plazma(EDTA)'dan CMV DNA PCR KANTİTATİF olarak 212 olarak yüksek değerde ancak bir önceki değere göre düşüşte olarak izole edildi ve raporu sonuçlandı. 20.04 tarihinde plazma(EDTA)'dan CMV DNA PCR KANTİTATİF olarak 212 olarak yüksek değerde ancak bir önceki değere göre düşüşte olarak izole edildi ve raporu sonuçlandı. 20.04 tarihinde plazma(EDTA)'dan CMV DNA PCR KANTİTATİF olarak saptanmadı ve önceki değere göre düşüşte olarak izole edilerek ilk negatifliği görüldü ve raporu sonuçlandı. 22.04.2023 tarihinde, 04.04.2023 tarihinde ilk dozu verilen 2x5 mg/kg iv cymeven tedavisi sonlandırıldı. 25.04 tarihinde plazma (EDTA)'dan CMV DNA PCR KANTİTATİF olarak saptanmadı ve önceki değere göre düşüşte olarak izole edilerek ikinci negatifliği görüldü ve raporu sonuçlandı. 28.04.2023 ve 02.05.2023 tarihlerinde de plazma(EDTA)'dan CMV DNA PCR KANTİTATİF olarak saptanmadı ve CMV negatifliği devam etti ve aynı gün komorbiditeleri devam eden hastanın genel durumundaki bozukluğun ilerleyip Glasgow koma skorunun 3'e düşmesiyle ileri solunum mekanik ventilasyon ve inotropi ihtiyacı sebebiyle yoğun bakım ünitesine transferi sonrası septik şok ile entübasyonu sonrası gelişen kardiyak arrest ile allojenik naklinin 95.gününde exitus kabul edildi.

Anahtar kelimeler: Kutanöz CMV enfeksiyonu, Sitomegalovirüs

Kaynaklar

1. Lee WS, Chang SE, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Cutaneous cytomegalovirus infection presenting as perianal ulcers. *Ann Dermatol* 2002;14:56-58.
2. Park JH, Oh JJ, Lee ES. Two cases of cutaneous cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Ann Dermatol* 2004;16:67-70.
3. Song AT, Abdala E, Bonazzi PR, Bacchella T, Machado MC. Does mycophenolate mofetil increase the risk of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients?: A mini-review. *Braz J Infect Dis* 2006;10:132-138.
4. Heemann U, Azuma H, Hamar P, Schmid C, Tilney N, Philipp T. Mycophenolate mofetil inhibits lymphocyte binding and the up-regulation of adhesion molecules in acute rejection of rat kidney allografts. *Transpl Immunol* 1996;4:64-67.
5. Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet* 1996;348:1357-1359.
6. Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant* 2000;14:136-138.
7. Nikkels AF, Delvenne P, Herfs M, Pierard GE. Occult herpes simplex virus colonization of bullous dermatitides. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:163-168.

Gluteal bölge tedavi sonrası



Gluteal bölge tedavi öncesi



Kateter bölgesi



■ Aplastik Anemi

P-38

Referans Numarası: 107

DNAJC21 İLİŞKİLİ İZOLE KEMİK İLİĞİ YETMEZLİĞİ OLGUSU

Aslıhan Sezgin, Nurgül Özgür Yurttaş, Hasan Sami Göksoy

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi

Giriş: Kemik iliği yetmezliği pek çok farklı hastalığı içeren geniş bir yelpaze oluşturur. Son yıllarda tanımlanan *DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member C21 (DNAJC21)* geni Fanconi ve Diamond-Blackfan anemisi, diskleratozis konjenita ve Shwachman-Diamond sendromu ile benzerlik gösteren ve kemik iliği yetmezliği tip 3 olarak adlandırılan klinik bulgulara sebep olmaktadır¹. Literatürde bildirilen yirmi vaka olması, vakalarda prezentasyon ve hastalık seyrinin farklı olması, ilik dışı anomalilerin çeşitliliği hastalığın tanınmasında engel oluşturmaktadır^{2,3}. Kemik iliği yetmezliğinin aplastik anemi olarak sınıflandırılması da gereksiz immunsupresif tedaviye sebep olabilir. Vakamızda 20 yaşında kemik iliği yetmezliği ile prezente olan ve ilik dışı anomalileri içermeyen patolojik biallelik DNAJC21 variantı sunulmuştur.

Olgu: Yirmi beş yaşında erkek hastanın halsizlikle başvurusu sonrasında yapılan tetkiklerinde Lökosit: 2700/mm³ Nötrofil: 2590/mm³ Hemoglobin: 7 g/dL Trombosit: 48500/mm³ saptandı. Biokimyasal tetkikleri normal, fakat ferritin 14 ng/mL bildirilmesi üzerine ileri tetkiklerinde anti doku transglutaminaz Ig A düzeyi 462 u/mL (<10.0) saptanan hastaya Çölyak hastalığı tanısı kondu. Diyetle uyum ve demir replasmanına rağmen sitopeni derinleşen, trombosit transfuzyonu bağımlı hale gelen hastaya yapılan kemik iliği biopsisi sonrasında aplastik anemi tanısı ile steroid ve anti-timosit globulin (ATG) tedavisi verildi. Tedavi sonrası Lökosit: 5000/mm³ Hemoglobin: 14,8 g/dL Trombosit: 167000/mm³ saptandı. Altı aylık izlemde trombosit sayısı düştü, hasta tekrar trombosit transfuzyonu bağımlı hale geldi. Bu aşamada bakılan tüm genom sekansı (WES) incelenen hastada DNAJC21 geni c.94C>G geçiş bölgesinde (p.Pro32Ala) homozigot mutant bildirildi. Kemik iliği yetmezliği tip 3 tanısı konan, kemik iliği dışı anormali eşlik etmeyen hastada izlemde transfuzyon bağımlı trombositopeni sebat eden hastaya tam uyumlu erkek allogeneik kök hücre nakli yapıldı. Nakil sırasında 1.derece mukozit dışında komplikasyon gelişmedi. Nötrofil engraftmanı +39.günde, trombosit engraftmanı +12.günde sağlandı. Halen nakil sonrası ilk 2 aylık dönemde takip ve tedavisi devam etmektedir.

Tartışma: DNAJC21 geni 2016 yılında kemik iliği yetmezliği tip 3 sendromu ile ilişkili olarak tanımlanmıştır. Gen tarafından kodlanan protein ribozomal ribonukleik asid (RNA) 60s alt ünitesi ile ilişkilidir ve bu ünitenin maturasyonunda görevlidir. Mutasyon DNA hasarının birikmesi, azalmış hücre proliferasyonu ve hematopoietik farklılaşmada yetersizlikle sonuçlanmaktadır⁴. Diğer kemik iliği yetmezlikleri ile fenotipik olarak çakışan klinik bulgular oluşturur¹. Toplam bildirilen vaka sayısı yirmidir^{2,5,6}. Değişen prezentasyon bulguları ve farklı prognozlar tanıya giden yolda zorluklar oluşturur. Vakalarda kemik iliği yetmezliğine iskelet, deri, diş ve göz anomalileri, büyüme-gelişme geriliği, pankreatik yetmezlik, siroz ve kriptorşidizm eşlik edebilmektedir. Bununla birlikte biallelik mutasyonlar farklı fenotipik bulgularla gider. Bazı vakalarda kemik iliği yetmezliği yaşla iyileşme göstermiş ve transplantasyona gerek kalmamıştır²⁻⁶. İki vakada akut myeloid lösemi oluşması myeloid malignitelere yakınlıkla ilişkilendirilmiştir¹. Vakamızda erişkin çağda izole kemik iliği yetmezliği ile başvuru ve steroid ile ATG'e kısa süreli olsa da yanıt alınması, steroid kesilmesi

sonrasında trombositopeninin derinleşmesi, ilik dışı anomalilerin bulunmaması tanıyı zorlaştırmaktadır. Biallelik mutasyonu olan vakaların ortak prezentasyonu kemik iliği yetmezliğidir¹. Tüm kemik iliği yetmezliklerinin aplastik anemi olarak sınıflandırılmaması uygunsuz immunsupresif tedavi ve erken dönemde komplikasyonlar gelişmeden kök hücre nakli yapılabilmesini sağlar. Hastamız bildirilen ikinci patojenik varyanttır (c.94C>G)¹. Patojenik varyantların klinik bulgularla birlikte saptanması gelecekte karşılaşılabilecek vakalarda yaklaşımları kolaylaştıracaktır.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği yetmezliği, DNAJC21, WES, erişkin trombositopeni

Kaynaklar

1. Tummala H, Walne AJ, Williams M, Bockett N., et al. DNAJC21 mutations link a cancer-prone bone marrow failure syndrome to corruption in 60S ribosome subunit maturation. *Am J Hum Genet.* 2016;99:115–24.
2. Ji J., Shen L., Bootwalla M., et al. (2019). A Semiautomated Whole-Exome Sequencing Workflow Leads to Increased Diagnostic Yield and Identification of Novel Candidate Variants. *Cold Spring Harb Mol. Case Stud.* 5, a003756. 10.1101/mcs.a003756
3. Tideman J. W. L., Polling J. R., Vingerling J. R., et al. (2018). Axial Length Growth and the Risk of Developing Myopia in European Children. *Acta Ophthalmol.* 96, 301–309. 10.1111/aos.13603
4. Inderjeet Dokal; New Bone Marrow Failure Genes: DNAJC21 and ERCC6L2. *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): SCI–22.
5. Durmaz D, Aslanger AD, Yavas Abali Z. et al. A Rare Inherited Bone Marrow Failure Syndrome Disclosed by Reanalysis of the Exome Data of a Patient Evaluated for Cytopenia and Dysmorphic Features. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2024 Apr 1;46(3):e214–e219.
6. Chirita-Emandi A, Petrescu CA, Zimbru CG. et al., Case Report: Novel Biallelic Variants in DNAJC21 Causing an Inherited Bone Marrow Failure Spectrum Phenotype: An Odyssey to Diagnosis. *Front Genet.* 2022 Apr 8;13:870233. doi: 10.3389/fgene.2022.870233. Erratum in: *Front Genet.* 2022 May 25;13:930132

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

P-39

Referans Numarası: 141

ŞİDDETLİ ALLOİMMÜNİZASYONU OLAN BETA TALASEMİ MAJÖR TANILI OLGUNUN ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE BAŞARILI TEDAVİSİ

Dilek Ece¹, Abdullah Atay¹, Zeynep Doğan¹, Zeynep Ocak², Barış Malbora³

¹TC Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bölümü, Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi, TC Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Hücre İşleme Laboratuvarı
²Tc İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Beta talasemi majör, otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobinin (Hb) β zincirinin üretilmemesi sonucu gelişen hipokrom mikrositer anemi ile karakterize bir hastalıktır. Ülkemizde özellikle taşıyıcılığın fazla olduğu Çukurova, Akdeniz kıyı şeridi, Ege ve Marmara bölgelerinde sık görülür. Klinik bulgular genellikle 6 ay–2 yaş arasında ortaya çıkar. Güncel tedavi eritrosit transfüzyonu ,demir şelasyon tedavisi,splenektomi ve komplikasyonların izlem ve tedavisinden oluşmakta olup tek küratif tedavi kök hücre transplantasyonudur (HKHT).Hastaların nakil öncesi sık eritrosit süspansiyonu almaları alloimmünizasyona neden olabilmektedir. Bu durum daha sık periyotlarla kan transfüzyonuna yol açmakla beraber bu olgularda nakil sonrası greft kaybı ve GvHD gibi komplikasyonlarla da ilişkilidir.Bu bildiride, ağır alloimmünize talasemi majör tanılı hastamızın alloimmünizasyonunun kontrol altına alınması sonrasında HKNT ile başarılı tedavisinden bahsedilmiştir.

Olgu sunumu: 6 aylıkken fark edilen solukluk ve büyüme geriliği ile sağ-lık merkezine başvuran 7 yaşındaki erkek olgunun yapılan tetkiklerinde derin hipokrom, mikrositer anemisi tespit edilmiş. Anne ve babası birinci derece akraba olan olgunun HBB gen analizinde c.25_26del (ccd8-AA) homozigot mutasyonu tespit edilmesi üzerine olgu Beta Talasemi majör tanısı ile düzenli kan transfüzyon programına alınmış. Takiplerinde sık transfüzyon ihtiyacı olması üzerine altı yaşında splenektomi yapılmış. Demir şelasyon tedavisini düzenli kullanmayan olgu tam uyumlu kardeşi olması üzerine HKNT için tarafımıza başvurdu. fizik incelemede genel durumu orta,halsiz görünümde ve soluktu. Talasemik yüz görünümüne sahip ve splenektomize hastanın karaciğeri kot altında 7 cm ele geliyordu. Kan sayımında hb 3 gr/dL ve direkt Coombs 4 + saptanan olguya çok sayıda eritrosit süspansiyonu *cross match* edilmesine rağmen tam uyumlu süspansiyon bulunamadı, olguya her seferinde uygunsuz transfüzyon yapılabildi. Ağır alloimmünize olguya yüksek doz steroid tedavisi, mikofenolat mofetille birlikte 3 kez plazmaferez uygulandı. Tedaviler sonucunda

alloimmünizasyonu kontrol altına alınan olguya hipertransfüzyon rejimi ile birlikte hidroksiüre,azathiopürin tedavileri başlandı.Ayrıca deferasiroks ve desferoksaminle demir şelasyonu 60 gün süreyle uygulandı. Nakil öncesi ve plazmaferez sonrası bakılan Panel reaktif antijen testi negatif saptanırken yapılan karaciğer biyopsisinde parankimal dejenerasyon ve 4/4 demir birikimi saptandı. Busulfan,fludarabin,siklofosamid ve ATG'yi içeren kondüsyon rejimine ek olarak rituksimab tedavisi de verildi.Tam uyumlu erkek kardeşinden perifer ve kemik iliği kaynaklı allojenik HKNT yapıldı. Post-transplant 14.günde nötrofil; 16.günde trombosit engraftmanı olan olgunun GvHD'si olmadı.Post-transplant 6.aydan sonra immünsupresif tedavisi azaltmaya geçilen olgu şu an 9.ayda,ek sorunu olmaksızın tam kimerik seyretmekte ve yakın takiplerine devam edilmektedir.

Tartışma ve sonuç: Günümüzde talasemi majör tedavisinde tek küratif tedavi seçeneği allojenik HKNT'dir. Naklin yoğun transfüzyona maruz kalmadan erken dönemde yapılması önerilse de alloimmünizasyon varlığı ve demir yükü transplantasyon başarısını doğrudan etkilemektedir. Olgumuzda tecrübe ettiğimiz üzere vakaların nakil öncesi doğru yönetimiyle nakil sürecinde başarının artırılması mümkün olmaktadır.

Anahtar kelimeler: alloimmünizasyon, talasemi majör, hematopoietik kök hücre transplantasyonu

Kaynaklar

Kaynaklar

1. TIF-Guidelines for the clinical management of thalassemia. 4th revised edition 2021.
2. Minhas K, Ejaz MS, Tukruna A, Haider M, Arif A, Saleem Tebha S. Red Blood Cell Alloimmunization in Pediatric group with Beta Thalassemia: A Five-Year Experience. *Glob Pediatr Health.* 2022 Oct 24;9:2333794X221132679. doi: 10.1177/2333794X221132679. PMID: 36310636; PMCID: PMC9608007.

■ Lenfoma

P-40

Referans Numarası: 170

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ YENİDEN SAHNEDE: OKHN VE BRENTUXİMAB SONRASI GELİŞEN PTLD'NİN KENDİLİĞİNDEN GERİLEMESİ

Amir Hossein Abedi¹, Aslı Çakır², Tansel Çakır³, Süreyya Yiğit Kaya⁴, Hüseyin Saffet Beköz⁴, Senem Maral⁴, Leylagül Kaynar⁴

¹Medipol Mega Üniversite Hastanesi, İç Hastalıkları A.B.d.

²Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı

³Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

⁴Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

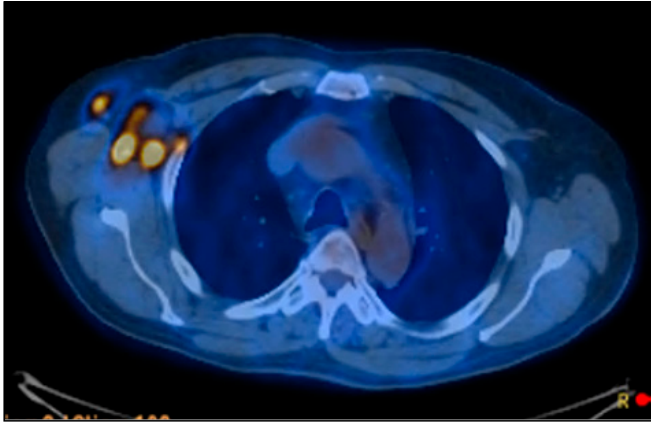
Vaka Sunumu: Talasemi minör dışında bilinen ek hastalığı olmayan 60 yaşında erkek hastaya ALK pozitif Anaplastik Large Cell Lenfoma tanısı ile birinci basamakta 6 kür CHOEP kemoterapisi uygulanmış ancak tedavi sonrasında refrakter hastalık tespit edilmiş. Bu nedenle önce 2 kür GDP ancak progresyon tespit edilmesi nedeni ile 2 kür de ICE tedavisi verilmiş. Hasta tam remisyon yanıtı ile merkezimize başvurdu. Hasta merkezimize olog kök hücre nakli için başvurdu. Kemik iliği biyopsisinde normosellüler kemik iliği olması üzerine hastadan kök hücre mobilizasyonu yapıldı ve sonrasında, LEAM hazırlama protokolünü takiben olog kök hücre nakli (ASCT) gerçekleştirildi. Nakil sonrası çekilen PET-CT'de tam remisyon gözlemlendi. Birinci ve ikinci sıra tedaviye refrakter olması nedeni ile hastaya konsolidasyon için brentuximab vedotin ile idame tedavisi başlandı.

Posttransplant 8. ayda, 5 kür brentixumab tedavisi sonrası hastanın muayenesinde sağ aksiller bölgede yeni gelişen bir lenfadenopati saptandı. Yüzeyel USG'de sağ aksillada büyük olanları 24x13 mm ve 14x18 mm boyutunda, oldukça hipoekoik görünüm kazanmış, yuvarlak görünüm alan, santral hilusları seçilmeyen patolojik görünümde 4-5 adet LAP izlendi. PET-CT incelemesinde bu alanda artmış FDG aktivitesi mevcuttu (Resim 1A). Aksiller lenf noduna eksizyonel biyopsi yapıldı: immünhistokimyasal değerlendirmesinde B lenfosit zonunda CD20 pozitifliği, T lenfositozunda CD3, CD4, CD8 ve CD5 pozitifliği saptandı, kayıp izlenmedi. CD15 polimorfonükleer lökositlerle pozitif. Folikül merkezlerinde Bcl-6, CD10 pozitif ve PD1, CXCL13 folikül merkezlerinde T lenfositlerde pozitif, CD30 interfolliküler alanda dağınık pozitif, CD21 ve CD23 genişlemiş foliküler dendritik ağda pozitif, ALK negative. IgD germinal merkezlerin çevresinde pozitif, Bcl-2 parafoliküler alanda pozitif, EMA negatif, Ki-67 olağan paternde boyanma izlenmedi ve Fokal EBV(+) hücreler içeren foliküler hiperplazi; polimorfik posttransplant lenfoproliferatif(PTLD) hastalık olarak raporlandı. Periferik kandan yapılan EBV PCR negatifti. Bu tanı üzerine

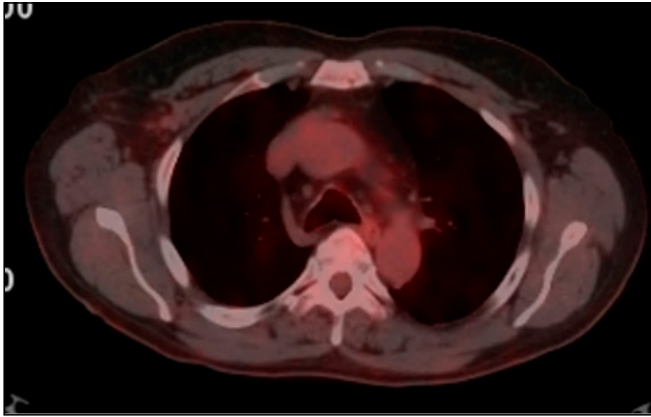
brentuximab vedotin tedavisi derhal sonlandırıldı; hastaya PTLD'ye yönelik ek kemoterapi, radyoterapi veya hedefe yönelik başka bir tedavi uygulanmadı. Brentuximab kesildikten sonra yapılan USG takibinde lenf nodlarında küçülme izlendi, immüno-supresyonun kaldırılmasının ardından yaklaşık 6 ay sonra çekilen kontrol amaçlı PET-CT'de patolojik tutulumlardaki lezyonların tamamen kaybolduğu ve hastalığın kendiliğinden tam remisyona girdiği saptandı. Hasta, PTLD tanısından bir yıl sonra halen tam remisyonda olup düzenli aralıklarla takip edilmektedir.

Sonuç: Ototolog kök hücre nakli sonrası literatürde PTLD nadir olarak bildirilmiştir. Brentuximab vedotin, CD30 ekspresye eden lenfoma hücrelerine bağlanarak etki gösteren hedefe yönelik bir ilaç olmakla birlikte özellikle aktive T lenfositleri baskılayabilir ve nötropeniye neden olarak immüno-supresif etki oluşturabilir. Sunulan olgu, bizim literatür taramamıza göre otolog kök hücre nakli sonrası brentuximab vedotin kullanımı ile ilişkili bildirilen ilk PTLD vakasıdır. Ototolog kök hücre nakil sonrası konsolidasyon amaçlı brentuximab kullanılan vakalarda yeni ortaya çıkan lenf nodlarının ayırıcı tanısında PTLD göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: otolog kök hücre nakli, brentuximab vedotin, lenfoproliferatif hastalık



Resim 1A. Ototolog kök hücre nakli sonrası 8. ay (PTLD tanısında) PET-CT sağ aksiller alan görüntüleri



Resim 1B. PTLD tanısının 6. ayı PET-CT sağ aksiller alan görüntüleri

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-41

Referans Numarası: 79

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE İLİŞKİLİ TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ: İKİ ÇOCUK OLGU

Canan Albayrak¹, Davut Albayrak²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü, Samsun

²Medicalpark Samsun Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü, Samsun

Transplant ilişkili trombotik mikroanjyopati (Tl-TMA), hematopoietik kök hücre transplantasyonunun önemli bir komplikasyonudur. Daha önce çok nadir bir komplikasyon olduğu bildirilirken son yayınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiş ve prospektif bir çalışmada çocuklardaki kök hücre nakillerinden sonra %16 oranında görüldüğü gösterilmiştir. Tl-TMA tanısı için ya tek başına patolojik doku değerlendirilmesi olmalı veya yedi laboratuvar kriterden dördünün iki kez tekrarlanarak pozitif olması gereklidir.

1. Transfüzyona dirençli trombositopeni, 2. Transfüzyona dirençli anemi, 3. Yayımda şistosit görülməsi, 4. laktat dehidrogenaz (LDH) yaşa göre yüksek olması, 5. Yaşa göre hipertansiyon, 6. Proteinüri olması, 7. Terminal kompleman aktivasyonu olması (plazma sC5b-9 yüksek olması (≥244 ng/mL)). Burada çocuk kök hücre nakil merkezimizde Tl-TMA tanısı konularak tedavi edilen iki çocuk hasta sunulmuştur.

Olgu 1: Onaltı yaşında erkek hasta B hücreli ALL tanısı aldı, çok yüksek risk olarak değerlendirildi ve 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden allogeneik kök hücre nakli yapıldı. Hazırlık rejimi olarak treosulfan, fludarabin, tiotepa, immüno-supresif olarak metotreksat ve siklosporin verildi. ATG 15mg/kg-3 gün verildi. Tam donor kimerizmi tespit edildi. Tam kan sayımı normal değerlere ulaştı. Nakil olduktan 5 ay sonra hastanın halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, baş ağrısı, baş dönmesi ve kusma şikayetleri başladı. Hemoglobini ve trombosit değerleri düşmeye başladı, transfüzyona dirençli, retikülosit %3,8 ve periferik yaymada şistositler vardı. Kemik iliği remisyonda ve kimerizmi tam donor kaynaklı idi. Direkt coombs testi negatif ve LDH düzeyi sınırdan yüksek bulundu. ADAMTS13 düzeyi normal bulundu. C-reaktif protein yüksek ancak hastanın enfeksiyon odağı yoktu, ampirik antibiyotik tedavilerine yanıt alınmadı. İlaça bağlı trombotik mikroanjyopati düşünülerek tüm profilaksi ilaçları kesildi, yanıt alınmadı. Sonrasında yüksek doz steroid başlandı, yanıt alınmadı. Tansiyonları ve idrar tetkikleri böbrek fonksiyonları normaldi. Tl-TMA düşünülerek tüm kompleman sistemini yansıtan CH50 düzeyi bakıldı, normalin üstünde bulundu. Tl-TMA ön tanısıyla ekulizumab endikasyon dışı onayı alınarak dört hafta haftada bir kez 600 mg kullanıldı. İlk dozdan sonra dört aydır devam eden tüm şikayetleri hızla düzeldi, tam kan sayımı üç hafta sonra tam olarak düzeldi. Sonrasında hiçbir tedaviye ihtiyacı olmadı, hastamız nakil sonrası dört yılını tamamladı, remisyonda izlenmektedir.

Olgu 2: İki yıldır çok ağır akkiz aplastik anemi tanısıyla izlenen 16,5 yaşında erkek Afgan göçmeni hastaya HLA tam uygun kardeşinden allogeneik kök hücre nakli yapıldı. Hastanın öncesinde trombosit refrakterliği vardı. Hazırlık rejimi siklofosfamid ve fludarabin içeriyordu. Graft versus host profilaksisinde metotreksat ve siklosporin kullanıldı. +15. Günde akut batın tablosu gelişti, akut apendisit nedeniyle opere edildi. Henüz trombosit engraftmanı olmamıştı ve trombositleri çok düşüktü. Trombosit refrakterliği olduğu için donörden trombosit aferezi elde edilerek hastaya verildi. +16. Günde hem granülosit hem de trombosit engraftman oldu. Tam donor kimerizmi bulundu. +50. Günde hastanın genel durumunda bozulma oldu, iştahı azaldı, aktivitesi azaldı, bilateral ayak bileklerinde basmakla solmayan vaskülit benzeri döküntüler görüldü. Hemoglobin düzeyi 5,7g/dl, trombosit sayısı 21bin/mm³, beyaz küre sayısı 12 bin, yaymada şistositler görüldü. CRP 90, kültürlerinde üreme olmadı, kateteri enfeksiyon ihtimali nedeniyle çekildi. ADAMTS13 düzeyi normal bulundu. İlaça bağlı TMA olasılığı açısından immüno-supresif dahil tüm ilaçları kesildi. CH50 çalışmadı, kompleman 3 ve 4 düzeyleri normal bulundu. Bu bulgularla Tl-TMA düşünülerek ekulizumab için endikasyon dışı onay alındı. Tek doz 600 mg ekulizumab verildi. Ertesi gün genel durumu ve iştahı düzelen hastanın trombositleri ve hemoglobini iki haftada normal değerlere ulaştı. Hastamız naklin ikinci yılını tamamladı, sağlıklı izlenmektedir.

Anahtar kelimeler: Transplant ilişkili trombotik mikroanjyopati

Kaynaklar

Dandoy CE. A pragmatic multi-institutional approach to understanding transplant-associated thrombotic microangiopathy after stem cell transplant. 2021 Blood Adv

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-42

Referans Numarası: 2

PERİFERİK KAN KÖK HÜCRE İNFÜZYONU SONRASI DİMETİL SÜLFOKSİT (DMSO) İLE İLİŞKİLİ POSTERİOR REVERSİBL ENSEFALOPATİ SENDROMU

Derya Demirtaş¹, Bilal Aygün¹, Şerife Leblebisatan², Didar Yanardağ Açıık¹, Elif Suyanı¹

¹Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

²Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bilim Dalı

Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES), akut başlangıçlı nöbetler, baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, fokal nörolojik defisitler ve görme bozuklukları gibi semptomlarla ortaya çıkan nadir ancak ciddi bir nörolojik durumdur. PRES genellikle hipertansiyon, eklampsi ve immüno-supresif tedavi gibi durumlarla ilişkilendirilirken, kriyoprezervasyon uygulanmış

periferik kan kök hücre (PBSC) infüzyonu sonrasında ortaya çıkması son derece nadirdir ve literatürde iyi belgelenmemiştir.

Bu vaka sunumunda, kriyoprezervasyon uygulanmış ve yaygın olarak kullanılan bir kriyoprotektan olan dimetil sülfoksit (DMSO) içeren kök hücreleri aldıktan kısa bir süre sonra PRES gelişen 65 yaşındaki bir kadın hastayı sunuyoruz. Kontrastlı kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRI) incelemesinde, oksipital ve parietal bölgelerde kitle etkisi olmaksızın hiperintens alanlar gözlenen hastada PRES tanısı klinik ve nöroradyolojik bulgularla doğrulandı. Hasta semptomatik tedavi ile takip edildi ve kan basıncı kontrolü sağlandı.

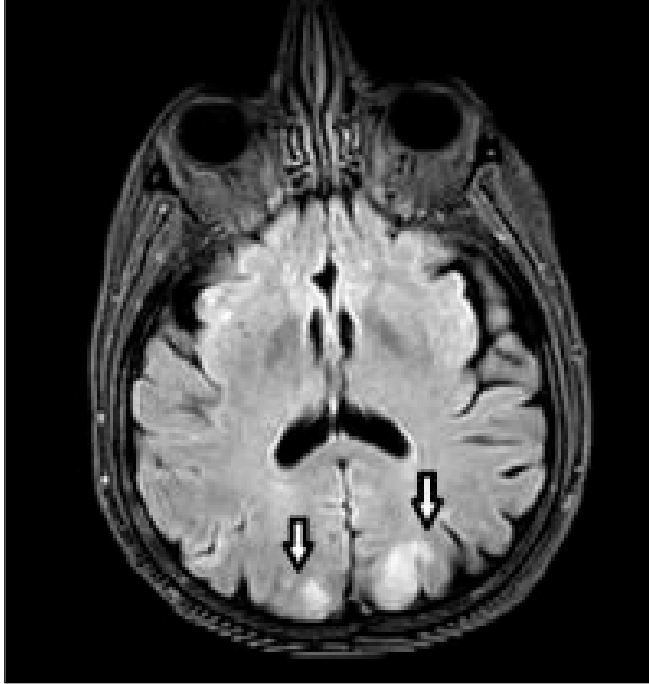
Bu vaka, kriyoprezerve PBSC infüzyonu sonrasında DMSO' ya bağlı nörotoksite olarak gelişebilecek PRES'in farkındalığının artırılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Dimetil Sülfoksit Nörotoksitesi, Kök Hücre Nakli.

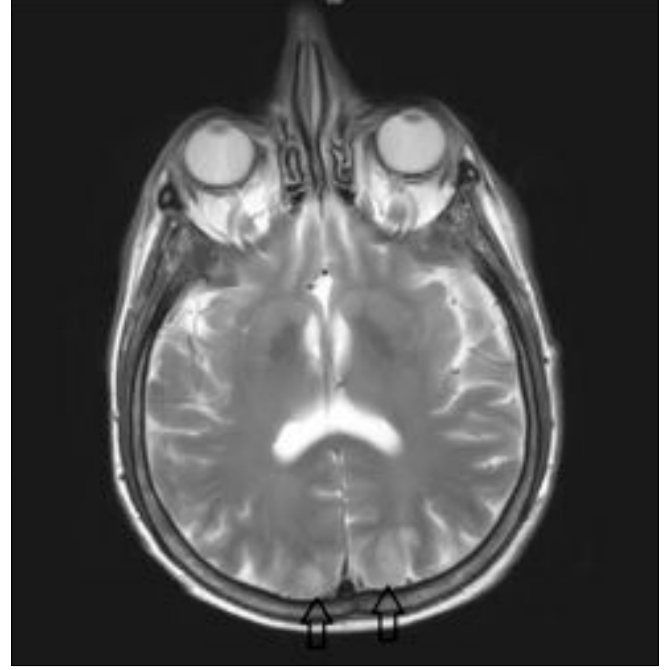
Kaynaklar

1. Pamphilon D, Mijovic A. Storage of hemopoietic stem cells. *Asian J Transfus Sci.* 2007 Jul;1(2):71-6.
2. Brayton CF. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. 1986 Jan;76(1):61-90.
3. Abdelkefi A, Lakhal A, Moojat N, et al. Severe neurotoxicity associated with dimethyl sulfoxide following PBSC. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Sep;44(5):323-4.
4. Bakken AM, Bruserud O, Abrahamsen JF. No differences in colony formation of peripheral blood stem cells frozen with 5 or 10% dimethyl sulfoxide. *J Hematother Stem Cell Res.* 2003;12:351-8.
5. Windrum P, Morris TC, Drake MB, et al. EBMT Chronic Leukaemia Working Party Complications Subcommittee. Variation in dimethyl sulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:601-3.

Aksiyel T2-FLAIR MR' da bilateral parieto-okspital korteks ve subkortikal beyaz maddede asimetrik hiperintens alanlar



T2 ağırlıklı beyin MR' da bilateral parieto-okspital korteks ve subkortikal beyaz maddede asimetrik hiperintens alanlar



■ Multipl Myelom

P-43

Referans Numarası: 28

MULTİPL MİYELOMLU HASTADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN MİYELOMATÖZ PLEVRAL EFÜZYON: NADİR BİR OLGU

Müzeyyen Aslaner Ak¹, Figen Barut²

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

Giriş: Multipl Miyelom (MM), kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterizedir. Ekstramedüller Multipl Miyelom (EMM), kemik iliği dışındaki organların tutulumudur ve ilk tanıda (Primer EMM) veya nüks sırasında (Sekonder EMM) görülebilir. EMM'de lenf bezleri, deri, yumuşak doku, merkezi sinir sistemi (SSS), torakoabdominal organlar ve diğer anatomik bölgeler tutulabilir (1-3). Miyelomatöz plevral efüzyon (MPE), MM'li hastalarda plevral efüzyonların %1'inden sorumludur ve çok nadirdir (4). Bu çalışmada otolog kök hücre nakli sonrası MPE ile prezente olan nüks eden bir MM olgusu sunulmuştur.

Olgu: Olgu: Lambda hafif zincirli multipl miyelom tanısı alan 35 yaşında kadın hasta, otolog nakil sonrası sol omuzda nefes darlığı ve ağrı şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenede sol akciğer alt lobda solunum seslerinde azalma ve donukluk mevcuttu. Akciğer grafisi ve toraks BT'de solda daha belirgin olan plevral efüzyon ve plazmasitom tespit edildi (şekil-1,şekil-2). Terapötik plasentaz sırasında toplanan plevral sıvı akım sitometrisi, sitoloji ve periferik smear incelemesi ile incelendi (şekil-3,şekil-4,şekil-5)) ve sonuç olarak hastada otolog nakil sonrası erken nüks düşünüldü, hemen DRd kemoterapisine başlandı ve klinik ve radyolojik iyileşme gözlemlendi (şekil-şekil-6). Tedavi protokolünün 15. haftasında sol omuzda ağrı şikayeti nedeniyle toraks BT çekildi. Sol üçüncü kaburga posterolateral kısımda kemik genişlemesine neden olan litik lezyon izlendi ve her iki akciğerde periferik lokalizasyonda birleşen çok sayıda plevral yumuşak doku kitlesi izlendi, kitleler sol akciğerde daha fazla sayı ve boyutta oldu. Hasta tedavi altında iken hastalığın ilerlemesi nedeniyle klinik bir çalışmaya yönlendirildi.

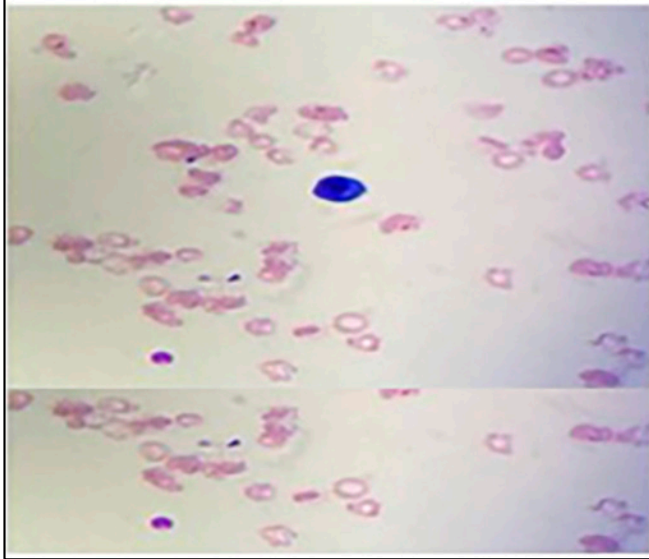
Tartışma ve Sonuç: Plevral efüzyonda malign plazma hücrelerinin sitolojik olarak incelenmesi MPE için en iyi tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (5,6). Plevral efüzyon gelişen MM'li hastalarda prognozun kötü olduğu ve sağkalımın birkaç ay ile sınırlı olduğu bildirilmiştir (7) Olgumuzda da periferik yayma, akım sitometrik ve sitolojik incelemelerde plazma hücrelerinin varlığını göstererek plevral efüzyonu MPE olarak tanımlandık. Ekstramedüller tutulum, özellikle nüks MM olgularında kötü prognoz ile ilişkilidir. MPE genellikle ölümcüldür ve ortalama sağkalım 1.5-3 aydır. Bu

yüzden Plevral tutulumu olan MM'lerde daha agresif kemoterapi rejimleri kullanılmalıdır. Daratumumab kombinasyon kemoterapisi ile MPE tanısı konulduktan sonra hastamızda 15 hafta süren klinik remisyon sağlandı. Bu olgu bize, MM'li hastalarda plevral efüzyonun tüm olası nedenlerini araştırmamız ve insidansı düşük olmasına rağmen MPE'yi olası bir tanı olarak düşünmemiz gerektiğini, tanı konulduktan sonra tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanması gerektiğini, ilk remisyonunda hastaların klinik çalışmalara veya hematopoetik kök hücre nakline yönlendirilmesi gerektiğini göstermiştir

Anahtar kelimeler: Otolog kök hücre nakli, multipl miyelom, miyelomatöz plevral efüzyon

Kaynaklar

1. Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, Voorhees PM, Usmani SZ. Extramedullary multiple myeloma. *Leukemia* 2020;34(1):1-20. doi:10.1038/s41375-019-0660-0.
2. Bladé J, Fernández de Larrea C, Rosiñol L, Cibeira MT, Jiménez R, Powles R. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3805-12. doi: 10.1200/JCO.2011.34.9290.
3. Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(6):1135-41. doi:10.3109/10428194.2012.740562.
4. Velasco-Álvarez D, Gorospe-Sarasúa L, Fra-Fernández S, Blanchard MJ. Extramedullary Multiple Myeloma With Pleural Involvement: A Rare Clinical Entity. *2019;55(6):333-4*. doi:10.1016/j.arbr.2018.08.008
5. Safa AM, Van Ordstrand HS. Pleural effusion due to multiple myeloma. *Chest* 1973;64(2):246-8. doi: 10.1378/chest.64.2.2461973;64(2):246-8.
6. Chen H, Li P, Xie Y, Jin M. Cytology and clinical features of myelomatous pleural effusion: three case reports and a review of the literature. *Diagnostic cytopathology* 2018;46(7):604-9. doi: 10.1002/dc.2389
7. Kamble R, Wilson CS, Fassas A, Desikan R, Siegel D, Tricot G, et al. Malignant pleural effusion of multiple myeloma: prognostic factors and outcome. *Leukemia & lymphoma* 2005;46(8):1137-42. doi: 10.1080/10428190500102845



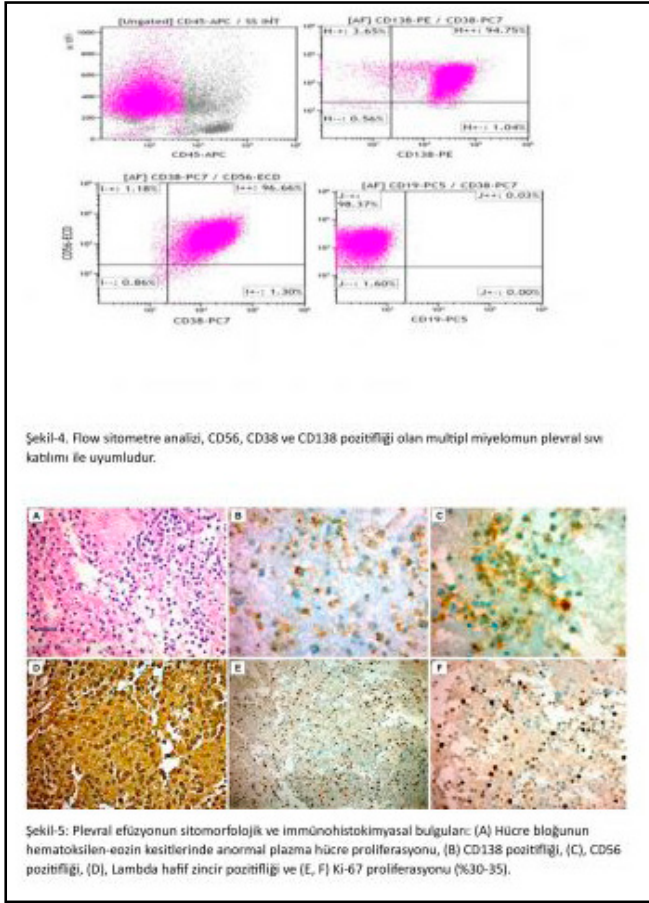
Şekil 2. Hastanın toraks BT bulguları: Sol plevrada diffüz solid kitleler (plazmasitom), her iki hemitoraksta sağda ve solda plevral efüzyon.

Şekil 3. Plevral efüzyon buffy kaplamadan hazırlanan periferik yaymada plazma hücreleri



Şekil 1. Hastanın plevral efüzyon akciğer grafi bulguları

Şekil 6. DRd kemoterapisinden 2 hafta sonra akciğer grafisi



Şekil 4. Flow sitometre analizi, CD56, CD38 ve CD138 pozitifliği olan multipl miyelomun plevral sıvı katılımı ile uyumludur. Şekil-5: Plevral efüzyonun sitomorfolojik ve immünohistokimyasal bulguları:

■ Lenfoma

P-44

Referans Numarası: 37

HEPATOSPLENİK T HÜCRELİ LENFOMA OLGUSUNDA IVAC/ICE TEDAVİSİNE LENALİDOMİD EKLENMESİ İLE ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNE BAŞARILI BİR KÖPRÜ

Senem Maral, Süreyya Yiğit Kaya, Amir Hossein Abedi, Hüseyin Saffet Beköz, Leylağül Kaynar

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Türkiye.

Giriş: Hepatosplenik T hücreli lenfoma (HSTHL), nadir görülen ve oldukça agresif seyreden bir T hücreli lenfomadır. Tanı ve tedavi süreçlerinde önemli zorluklar barındıran bu hastalık, relaps veya refrakter olgularda genellikle hızla ve ölümcül seyretilmektedir. Literatürdeki veriler büyük ölçüde küçük vaka serileri ve retrospektif çalışmalara dayandığından farklı tedavi yaklaşımlarının etkinliği konusunda kesin sonuçlar çıkarmak güçtür. Mevcut veriler ışığında, CHOP dışı indüksiyon tedavisi ve ardından allojenik veya olog kök hücre nakli ile konsolidasyonun en iyi tedavi stratejisi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, IVAC/ICE rejimine lenalidomid ekleyerek (IVAC-r/ICE-r) başarılı bir şekilde allojenik kök hücre nakline (AKHN) köprü oluşturduğumuz bir HSTHL vakasını sunuyoruz.

Olgu Sunumu: 21 yaşında erkek hasta, halsizlik, yorgunluk ve ateş şikayeti nedeniyle Eylül 2022'de başka bir merkezde hematoloji bölümüne başvurdu. Tetkiklerde pansitopeni ve hepatosplenomegali (dalak 17 cm, karaciğer 19 cm) tespit edildi. Tanı amaçlı gerçekleştirilen kemik iliği aspirasyon-biyopside akut lenfoblastik lösemi/lenfoma şüphesi vardı. Bunun üzerine hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla merkezimize yönlendirildi. Merkezimizde kemik iliği biyopsi revize edildi ve HSTHL tanısı konuldu. Konvansiyonel sitogenetikte 20 metafaz plağında sayısal veya yapısal kromozomal anomali saptanmadı. FISH'te %30 oranında 8q24 bölgesinde trizomi gözlemlendi. NGS'te ise KRAS mutasyonu (VAF %20.67) tespit edildi. PET-CT'de kemik iliğinde non-homojen tutulum saptanırken, diğer bölgelerde malignite düzeyinde FDG tutulumu izlenmedi. Lomber ponksiyon'da

santral sinir sistemi tutulumu olmadığı görüldü. Ekim 2022'de Evre 4 HSTHL tanısıyla 21 günlük sikluslarla IVAC/ICE rejimi ile tedaviye alındı. Tüm protokole ek olarak lenalidomid 25 mg/gün, 14 gün süreyle uygulandı (IVAC-r/ICE-r). Her kür sonrası peg-filgrastim subkutan uygulandı. Profilaktik TMP-SMX ve valasiklovir verildi. Trombosit sayısı $50 \times 10^9/L$ 'nin altına düşene kadar düşük molekül ağırlıklı heparin ile tromboemboli profilaksisi sağlandı. Tedavi süresince eritrosit ve trombosit süpsansiyon ihtiyacı oldu. IVAC-r sonrası yalnızca bir kez nötropenik ateş gelişti. Meropenem ve teikoplanin ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. Tedaviler sonu yanıt değerlendirme amaçlı alınan kemik iliği biyopside tam yanıt elde edildi. PET-CT'de FDG tutulumu saptanmadı. 02 Şubat 2023 tarihinde, tam uyumlu erkek kardeşinden siklofosfamid (60 mg/kg/gün, -5, -4) ve total vücut ışınlaması (TBI, 2x2 Gy/gün, -3, -2, -1) ile AKHN gerçekleştirildi. 4.3×10^6 CD34⁺ periferik kök hücre infüzyonu yapıldı. Nakil sonrası +6. günde nötropenik ateş ve evre 2 mukozit gelişti. +13. günde nötrofil engraftmanı sağlandı. +15. günde CMV-DNA pozitifliği ile gansiklovir 2x5 mg/kg IV tedavisi başlandı. +30. günde tam kimerizm sağlandı. +33. günde trombosit engraftmanı gerçekleşti. Nakil sonrası yanıt değerlendirmede (kemik iliği ve PET-CT) tam yanıt olduğu görüldü. Hasta halen AKHN'nin 25. ayında tam remisyonda takip edilmektedir.

Tartışma ve Sonuç: Lenalidomid immünomodülatör, antianjiyojenik ve doğrudan antineoplastik etkileri ile öne çıkmaktadır. Bu mekanizmalar doğrultusunda, lenalidomidin HSTHL tedavisinde potansiyel bir fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu vakada, IVAC/ICE rejimine lenalidomid eklenmesiyle başarılı bir indüksiyon sağlanmış ve AKHN'e köprü oluşturulmuştur. Tedavi sürecinde komplikasyonlar sınırlı kalmış ve hastada tam remisyona ulaşılmıştır. Bu sonuçlar, HSTHL tedavisinde lenalidomidin potansiyel rolünü desteklemekte olup, bu nadir hastalıkta daha ileri araştırmalar ile etkinliğinin netleştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatosplenik T hücreli lenfoma; lenalidomid; allojenik kök hücre nakli

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-45

Referans Numarası: 51

BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRELİ NEOPLAZİ TANILI OLGUDA ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI SEREBRAL TOKSOPLAZMOZ

Sevgül Çil Kazan¹, Mahmure Uslu¹, Çağlayan Merve Ayaz Ceylan², Orhan Kemal Yücel²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, hematoloji Bilim Dalı

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Tokso plazmoz, allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası nadir görülen ancak sıklıkla yaşamı tehdit edebilen bir enfeksiyondur. Erken tanı ve tedavi yaşamsal öneme sahiptir. Immüno-suprese hastalarda görülen tokso plazmoz enfeksiyonlarında en sık olarak santral sinir sistemi tutulumu görülmektedir. Daha sonra korioretinit, akciğer ve kalp tutulumları gelmektedir.

Olgu: 49 yaş, erkek, Blastik Plazmasitoid Dendritik Hücreli Neoplazi tanıli hastaya indüksiyon kemoterapisi sonrası HLA 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden Nisan 2023'te myeloablatif hazırlama rejimi (Flu+Bu, GVHD profilaksisi Mt+ ATG + CSA) ile AHKHN yapıldı. Nakil sonrası erken dönemde D+9'da CMV viremi saptandı, valgansiklovir oral ajan tedaviye eklendi. D+15'de nötrofil, D+17'de trombosit engraftmanı gerçekleşti. Nakil sonrası 1.ayda kemik iliği aspirasyonu sonucu tam remisyona ve %93 kimerizm ile uyumluydu. Nakil sonrası 2.ayda bilinç bulanıklığı, sözel yanıtta azalma, konuşmada zorlanma şikayetleri ile acil servise başvuran hastanın beyin MR'ında ödematöz sinyal artışlarının eşlik ettiği en büyüğü 2 cm boyutunda (temporal bölgede) kitlesel lezyonlar (metastaz?) tespit edildi. Nöroşirürji tarafından opere edilen hastanın patolojisi tokso plazmoz ile uyumlu geldi. Enfeksiyon hastalıkları tarafından intravenöz trimetoprim / sulfametoksazol başlandı. 3 haftalık tedavi sonrası beyin MR'ında lezyonlarda regresyon oluşması nedeniyle yurt dışı ilaç temini ile primetamin + sulfadiazin + folinik asit rejimine geçildi. İlaç teminine kadar geçen sürede tedaviye intravenöz klindamisin eklendi.

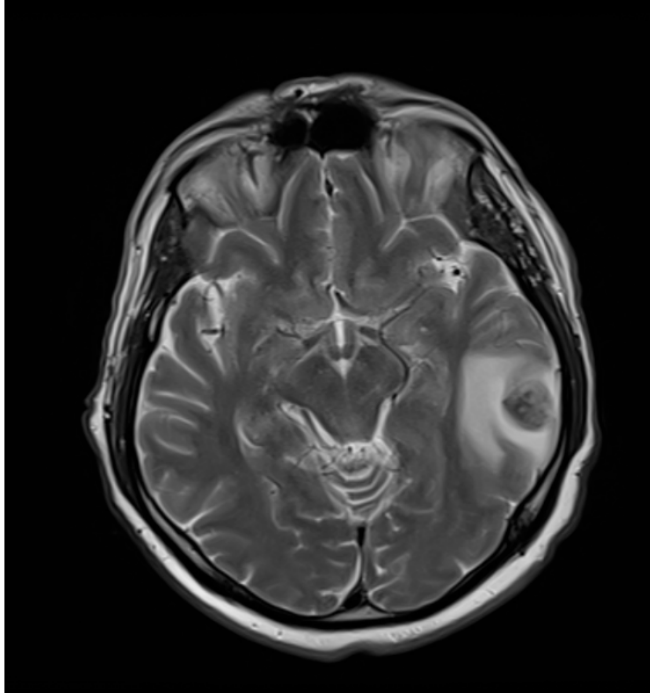
Tokso plazmoz sonrası immüno-supresif tedavisi azaltılan hastada diyare, karın ağrısı sonrası biyopsiyle gösterilmiş grade 2 GİS GVHD gelişmesi üzerine CSA dozu artırıldı ve yüksek doz steroid başlandı. CSA + steroid rağmen GİS semptomları gerilemeyen (evre 3 GİS GVHD) hastada, ruksolitinin ve ekstrakorporeal fotoferez (ECP) tedavileri ile yanıt alındı.

GİS GvHH'na yönelik hemşirelik bakımı ve nutrisyonel destek hastalığın evresine göre planlandı. Beraberinde toxoplazmoz tedavisine de devam edildi. Takipleri hematoloji ve enfeksiyon hastalıkları tarafından beraber yürütüldü. Kontrol beyin MR'ında tedavi yanıtı olan hastaya toplamda 1 yıl toxoplazmoz tedavisi verildi. GvHH kontrol altında olan hastada steroid, CSA ve ECP stoplandı, halen ruksolitinib tedavisi almaktadır. Tam remisyon ve %100 kimerizm ile izlenmektedir.

Sonuç: AHKHN sonrası erken dönemde, toxoplazmoz akılda tutulması gereken nadir bir enfeksiyöz komplikasyondur. Erken tanı ve uygun tedavinin başlatılması ile sağkalım artırılabilir. AHKHN sonrası yakın takip önemlidir ve olgumuzda olduğu gibi birden fazla komplikasyonun yönetimi zor olabilmektedir. Hastaların bu zorlu süreçte uyum sağlayabilmeleri için, onlara rehberlik eden profesyonel bir ekibe ihtiyaçları bulunmaktadır. Bu sürecin koordinasyonu bilgi ve tecrübe gerektirir.

Anahtar kelimeler: hematopoietik kök hücre nakli, toxoplazmoz, GvHH

Hastanın beyin MR görüntülemesi



■ Multipl Myelom

P-46

Referans Numarası: 77

OTOLOG NAKİL SONRASI GEÇ DÖNEMDE EŞ ZAMANLI SANTRAL SİNİR SİSTEM VE PLEVRA TUTULUMLUYLA RELAPS EDEN MULTİPL MİYELOM

Fehmi Hindilerden, Cem İdrisoğlu, Elif Aksoy

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi Suam Hematoloji Kliniği

Giriş: Ekstramedüller tutulum kemik iliği mikroçevresinden bağımsız olarak gelişen agresif bir multipl miyelom (MM) formudur. Yeni tanı konmuş MM hastalarında sıklıkla %0,5 ile %4,8 arasında değişirken, relaps MM'de bildirilen insidans %3,4 ile %14 arasındadır. Eş zamanlı SSS ve plevra tutulumuyla kendini gösteren agresif MM relaps olgu deneyimimizi paylaşacağız.

Olgu: 63 yaşında erkek hastaya 2015 yılında multipl plazmositomlarla seyreden Ig G lambda MM (DS: III ve R-SS: II) tanısı konuldu. 6 kür VCD tedavisi sonrasında çok iyi kısmi yanıt (VGPR) alınarak olog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN) uygulandı. Nakil sonrası tam yanıt (CR) sağlandı ve femur ile servikal vertebra bölgelerine konsolidatif radyoterapi (RT) uygulandı. OHKHN sonrası idame tedavisi uygulanmadı. OHKHN sonrası 32. ayda patolojik femur fraktürü ile başvurduğunda, Ig G Lambda hastalık nüksü teyit edildi. 4 kür VRD tedavisi sonrasında VGPR sağlandı ve siklofosamid ile kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Eş zamanlı olarak 1 kür VRD ve tutulan alana RT tamamlanmasını takiben 2. OHKHN uygulandı. OHKHN sonrası 3.

ayda tam yanıt (CR) sağlanmışken, lenalidomid idamesi ve aylık zoledronik asit (ZA) tedavisi başlandı. 2. OHKHN sonrası 2. yıl CR devam ettiğinden, ZA tedavisi kesildi. 2. OHKHN sonrası 39. ayda Ig G kappa MM 2. nüksü (DS: III ve R-SS: II) saptandı. Daratumumab-Bortezomib-Deksametazon (DVD) tedavisine başlandı. 4 kür DVD tedavisi sonrasında kısmi yanıt (PR) sağlandı. 5. kür DVD tedavisi planlanan hasta, son 3 gündür devam eden anlamsız konuşmalar nedeniyle başvurdu. Kan sayımı: lökosit 1700/mm³, nötrofil 700/mm³, Hgb 4.5 gr/dl, PLT 28000/mm³ saptandı. Periferik yaymada plazma hücresi saptanmadı. PA grafide tek taraflı plevral effüzyon saptandı. Plevra ve beyin omurilik sıvısı (BOS) sitopatolojik incelemesinde kappa hafif zincir monoklonalite gösteren plazma hücre infiltrasyonu saptandı. Yaygın ekstramedüller tutulum eşlik eden olguda daratumumab-pomalidomid-deksametazon (DPD) tedavisine başlandı. Eş zamanlı üçlü intratekal tedavi haftada iki kez uygulandı. Dört ardışık intratekal tedavi sonrasında şuur durumu tamamen normalleşti ve kontrol BOS incelemesinde plazma hücresi saptanmadı. Haftalık ek 3 doz daha intratekal tedavi verildi. DPD'nin 28. gününde lökosit 2200, nötrofil 1000, trombosit 50000/mm³ saptandı ve 2. kür DPD başlandı. 2. DPD tedavisi altında 15. gün nötropenik ateş tablosu altında dispne gelişti. PA grafide sağ akciğerde total atelektazi saptandı. Bronkoscopide sağ ana bronş girişinde, üst duvarda başlayan ve üst lob ayrım karinasına kadar devam eden, tüm ana bronş duvarını infiltr eden hiperemik ve nekrotik mukozal infiltrasyon alanı mevcuttu. Lezyonlar orta lob ve alt lob girişine kadar yaygın şekilde devam etmekteydi. Bronkoskopik biyopsi sonucunda nekrobiyotik zeminde 45 derece açı yapan mantar hifleri görüldü. Serum galaktomannan pozitif saptandı. İnvasif pulmoner aspergilloma olarak değerlendirilerek vorikonazol IV tedavisine başlandı. Hasta, 2. DPD'nin 24. gününde sepsis tablosunda eksitus oldu.

Tartışma: MM'nin ekstramedüller relapsı için standart bir tedavi yaklaşımı mevcut değildir. Retrospektif bir çalışmada SSS tutulumunda başlangıcından sonra medyan sağkalım 6,7 ay olarak bulunmuştur. Özellikle SSS tutulumu, eş zamanlı intratekal tedavi, radyoterapi ve immümodülatör içerikli sistemik tedavinin başlanmasını gerektirir. Daratumumab ve pomalidomid, ekstramedüller hastalıkta etkinliği gösterilmiş ajanlar olup, olgumuzda kombinasyon tedavisiyle alınan erken yanıt, agresif ekstramedüller relapsta DPD etkinliğini desteklemektedir. Daratumumab ve pomalidomid ilişkili invaziv küf enfeksiyonu nadir bildirilmiştir, ancak mevcut invaziv aspergilloma, uzun süren nötropeni ve ağır hipogammaglobinemi ile ilişkilendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: multiple miyelom, ekstramedüller hastalık, daratumumab, pomalidomid

Kaynaklar

Bladé, J., Beksac, M., Caers, J. ve diğerleri. Multipl miyelomda ekstramedüller hastalık: sistematik bir literatür incelemesi. Blood Cancer J. 12, 45 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00643-3>

Jurczyszyn A, Grzasko N, Gozzetti A, Czepiel J, Cerase A, Hungria V, et al. Central nervous system involvement by multiple myeloma: a multi-institutional retrospective study of 172 patients in daily clinical practice. Am J Hematol. 2016;91:575-80

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-47

Referans Numarası: 94

ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI RED CEL APLAZİ GELİŞEN HASTAYA TEDAVİ YAKLAŞIMI

Fatma Esen Karakuş, Gülşah Akyol

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli Ünitesi

Giriş: Pur red cell aplazi (PRCA), normokrom normositer anemi, retikülositopeni ile seyreden, kemik iliğinde miyeloid ve megakaryositer seri hücreleri mevcutken eritroid seri ve öncüllerinin yokluğuyla karakterize, nadir görülen bir hastalıktır. (1) Konjenital yada kazanılmış olabilir. Etiyolojide Parvovirüs B19, Timoma, otoimmünite, ilaçlar sayılabilir. (1) Konjenital PRCA da ilk tedavi seçeneği metilprednizolon olsa da, edinsel PRCA da farklı tedavi yaklaşımları mevcuttur. PRCA, Allogeneik kök hücre nakli (AKİT) sonrasında olası bir komplikasyondur. ABO kan grubu uyumsuzluğunun donör kırmızı hücrelerine karşı yönlendirilen, kalıcı alıcı antikorlarına neden olmasından kaynaklanır ve %6-30 oranında meydana gelebilir. (2) Bu hastalar sık eritrosit transfüzyonuna ihtiyaç duyar ve transfüzyonla ilişkili yan etkiler açısından risk altındadırlar. Nakil sonrası PRCA'nın tedavisi için tanımlanmış bir standart uygulama yoktur, ancak yaygın olarak kullanılan tedavi yaklaşımları, eritropoezi uyarıcı ajanlar, immünosupresyonun azaltılması, donör lenfosit infüzyonları, steroidler, Rituximab, Bortezomib,

plazmaferezden oluşur. (3,4,5,6).Sondönemde AKİT sonrası PRCA'da anti-CD38 mab ,Daratumumab ile tedavi edilen vakalar bildirilmiştir(7,8)

Bulgular: 45 yaşında erkek hasta,7/5/2024 de akut lökoz nedeniyle yapılan kemik iliği flow: %50 blastik hücre görülerek Akut Myeloid Lösemi tanısı aldı. 7/3 ve yüksek doz ARA-C KT sonrası remisyona giren hastaya 2/8/2024 tarihinde standart myeloablative rejim ile(busulfan, siklofosamid) tam uyumlu kardeş dönörden AKİT yapıldı. Hasta ve donör arasında majör kan grubu ve Rh uyumsuzluğu mevcuttu. (Hasta O Rh (-), donör A Rh (+)).Hastanın trombosit engraftmanı 14.günde ,nötrofil engraftmanı 18.günde oldu.Takipte hastanın hemoglobin değeri yükselmedi.Nakilin 1. ayında Hg:6,8 mg/dl, retikülosit oranı:0,2idi.1.ay kimerizmi:%91.5 olarak görülüp Csa dozu azaltıldı.Anemisi devam eden hastada akut hemolitik anemi dışlandı,haftalık eritrosit transfüzyon desteği verildi,EBV PCR (-) CMV PCR(-) BK DNA (-) Epo:1648 di. AKİT 2. Ve 3. Ay kimerizm: %99,5 görüldü. Hasta 3.aya kadar ek bir tedavi verilmeden sadece transfüzyon desteği ile engraftman beklendi.Ancak 3.ayda halen hg:6,1 mg/dl ve kan grubu donör kan grubu idi.kemik iliği biyopsi yapıldı.Selülarite %50 ,her 3 seri elemanları mevcuttu, ancak matür hücrelerin azalmış olduğu görüldü.Cd71ve glikoforin normal eritrosit seri hücrelerinde pozitif olarak yorumlandı, malign infiltrasyon görülmedi .Hastaya AKİT sonrası majör kan grubu uyumsuzluğu nedeniyle gelişen sekonder red cell hipo-aplazi tanısı koyuldu. Mevcut tanıda son yıllarda ön plana çıkan daratumumab tedavisi için endikasyon dışı başvuru yapıldı. Ancak onay alınamadığı için tedavi verilemedi.Tekli immunsupresif rejim altında tedavisine devam edildi. Nakilin 5.ayında metilprednizolon ve rituksimab tedavisi için endikasyondışı onam alındı.Csa 50*50 mg devam eden hastaya önce metil prednizolon 0,5 mg /kg başlandı.Tedavinin ilk haftasında hg 8 mg/dl ve 4. Haftasında hg:12,3 mg/dl'ye yükseldiği görüldü. 6. Ayın sonunda gönderilen kan grubu hasta kan grubu olarak değiştiği ve engraftmanın sağlandığı görüldü. Hastaya ek rituksimab tedavisine gerek görülmedi. Hasta halen AKİT 7. ayında Csa+ metilprednizolon tedavisi altında tam kimerik takip edilmektedir.

Sonuç-Tartışma: Majör kan grubu uyumsuz allogeneik kök hücre nakillerinde, sekonder red cell aplazi gelişme riski mevcuttur.Biz tedavide hastamızda ilk 3 aylık sürede tedavisiz izleyip,sonra kemik iliği biyopsi ile değerlendirip daratumumab ve rituksimab tedavileri düşündük ama veremedik. Csa 50*50 mg alan hastaya ilk olarak metilprednizolon 0,5 mg/kg başladık ve daha ilk haftada yanıt almaya başladık.Kan grubunun değiştiğini doğrulayıp ek bir tedavi vermekten vazgeçtik. AKİT sonrası major kan grubu uyumsuzluğu nedeniyle gelişen red cell aplazi olgularında alternatif tedavilerden önce standart tedavi yöntemlerini gözardı etmemek önemlidir.

Anahtar kelimeler: Allogeneik Nakil, Seconder Red Cel Aplazi

Kaynaklar

- 1-Edinsel Saf Eritroid Dizi Aplazisi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu THD 2011:30-31
- 2-Rautenberg,C.,Kaivers,J.,Germering,U.et.al.Daratumumab for treatment of pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation.BoneMarrowTransplant 55, 1191–1193 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0664-4>
- 3-Bolan CD, Leitman SF, Griffith LM, Wesley RA, Procter JL, Stroncel DF, et al. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. Blood. 2001;98:1687–94.
- 4-Worel N. ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transfus Med Hemotherapy.2016;43:3–12.
- 5-Veelken H, Wäscher R, Behringer D, Bertz H, Finke J. Pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation with reduced conditioning.BoneMarrowTransplant. 2000;26:911–5.
- 6-Aung FM, Lichtiger B, Bassett R, Liu P, Alousi A, Bashier Q, et al. Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol. 2013;160:798–805.
- 7-Bathini S, Holtzman NG, Koka R, Singh Z, Wilding E, Zou Y, et al. Refractory post-allogeneic stem cell transplant pure red cell aplasia in remission after treatment with daratumumab. Am J Hematol. 2019. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25515>
- 8-ChapuyC,KaufmanRM,AlayaEP,ConnorsJM. Daratumumab for delayed red-cell engraftment after allogeneic transplantation.NEngJMed. 2018;379:1846–50.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-48

Referans Numarası: 109

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI OLUŞAN BK VİRÜSÜNE BAĞLI HEMORAJİK SİSTİTTE DÜŞÜK DOZ SİDOFOVİR TEDAVİSİNİN ETKİSİ: OLGU SUNUMU

Özlem Candan, Ahmet Mert Yanık, Derya Demirtaş, Işık Atagündüz

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: BK virüsü, JC virüsü ile poliomavirüs ailesinin bir üyesidir. BK virüsünün patogeneğinde, çocukluk döneminde belirsiz bir primer enfeksiyon yer alır ve genitoüriner sistemde ömür boyu latent olarak kalır. Bağışıklık sistemi zayıf konaklarda reaktivasyon virüs replikasyonuna neden olabilir ve klinik bir hastalığa ilerleyebilir. Allojenik kök hücre nakli alıcılarının yaklaşık yarısında ve otolog kök hücre nakli alıcılarının %10'unda BK virüsüne bağlı hemorajik sistit gelişir. BK virüsüne bağlı hemorajik sistit genellikle hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası erken dönemde, nakil sonrası üç ila altı hafta içinde meydana gelir.

Olgu Sunumu: 32 yaşında erkek hastaya Nisan 2021'de Philadelphia kromozomu pozitif Pre-B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı konuldu. Hastaya sırasıyla Dana-Farber Kanseri Enstitüsü (DFCI) Çocuk ALL Konsorsiyumu Protokolü, FLAG+Dasatinib ve Hyper CVAD A kolu+Dasatinib tedavileri uygulandı ve her biri sonrası kalıntı hastalık tespit edildi. Bunun üzerine hastaya 2 kür Inotuzumab+Ponatinib tedavisi başlandı ve klinik remisyona sağlandıktan sonra, Mayıs 2022'de 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden allojenik kemik iliği nakli gerçekleştirildi. Kemik iliği nakli sonrası 5. ayda hastalık tekrarladı. İki kür Blinatumomab tedavisi sonrasında tam remisyona tekrar sağlandı. Ocak 2023 tarihinde hastaya 5/10 uyumlu babasından haploidentik allojenik kemik iliği nakli yapıldı. Nakilden bir ay sonra günde15 kereye ulaşan diyare ve hiperbilirubinemi gelişti. Grade 3 Akut Graft Versus Host Hastalığı (GVHD) olarak değerlendirilen hastaya takrolimus ve metilprednizolon tedavisi başlatıldı. CMV enfeksiyonu ve akut GVHD kontrol altına alındı. Ancak bu sırada trombosit değeri 20000/mikrolitre geriledi. Periferik kan yaymasında her alanda 16 şistosit saptandı ve ADAMTS13 düzeyi normal geldi. Bu nedenle hastaya ilaç (takrolimus) ilişkili trombotik mikroanjyopati düşünüldü. Hastaya intravenöz immunglobulin, N-asetilsistein ve ekulizumab tedavisi başlandı ve periferik yaymada şistositler kayboldu. Takiplerinde dizüri, kreatinin yüksekliği ve mikroskopik hematüri gelişti. Kan ve idrarda BK real time PCR çalışıldı, sonuç çıktığında artık hastada makroskopik hematüri ve pıhtılı idrar çıkışı mevcuttu. İdrar örneğinde BK virus real time PCR 299176129 kopya/mL ve kan örneğinde ise 295 kopya/ mL idi. Hasta grade 3 geç başlangıçlı hemorajik sistit olarak değerlendirildi. Mesane irrigasyonu altında makroskopik hematüri kötüleşti. Mevcut literatür ışığında, renal toksite riski de göz önüne alınarak (kreatinin:1,2 mg/dL, GFR: 66 mL/dk) düşük doz (1mg/kg/hafta) intravenöz sifodovir tedavisi beş hafta boyunca uygulandı. İki haftalık dozla klinik ve ölçülebilir yanıt elde edildi. Kan örneğinde BK virus real time pcr düzeyi 32 kopya/mL'ye, idrar örneğinde 532256 kopya/ mL'ye geriledi. Beş haftalık tedavi sonrası takiplerinde makroskopik hematüri gelişmedi ve kreatinin değerleri normal sınırlara geriledi.

Tartışma: AHKHN sonrası BK virus nefropatisi için terapötik yaklaşım önerileri vaka raporları ile sınırlıdır. Standart bir doz ve tedavi şeması henüz yoktur. Tedavi dozu, uygulama yolu (yüksek doz, intravenöz uygulama veya düşük doz [≤ 1 mg/kg]) ve sıklığı hastanın durumuna, böbrek fonksiyonuna, tedaviye yanıtına bağlı olarak değişebilir. Yüksek doz intravenöz sifodovire bağlı renal toksiteyi önlemek için literatürde intravenöz düşük doz uygulama veya intravenöz uygulama ön plana çıkmaktadır. Sifodovir, BK virüsüne bağlı hemorajik sistit tedavisinde etkili bir tedavi olarak kabul edilmektedir. Tedavi sırasında renal toksiteyi yönetmek oldukça önemlidir. Renal toksiteden kaçınılması gereken durumlarda bizim olgumuzda olduğu gibi düşük doz intravenöz sifodovirin tedavi seçeneği olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, BK virüsü, hemorajik sistit, sifodovir tedavisi, düşük doz intravenöz, renal toksite

KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI YAVAŞ VİRUS ENSEFALİTİ GELİŞMİŞ BİR OLGUNUN ANİ NÖROLOJİK SEMPTOMLARININ YÖNETİMİ VE TANISAL SÜREÇLERİ

Salih Güler¹, Tunç Fışgın², Halil Olgün Peker², Sezai Şahin², Başak Adaklı Aksoy², Melek Erdem³, Ceyhan Bozkurt³, Özlem Yapıcıer⁴

¹Istanbul Aydın Üniversitesi; Medical Park Bahçelievler Hastanesi Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Ve Kök Hücre Nakil Ünitesi

²Altınbaş Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Ve Kök Hücre Nakil Ünitesi

³İstinye Üniversitesi; Medical Park Bahçelievler Hastanesi Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Ve Kök Hücre Nakil Ünitesi

⁴Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bd; Medical Park Göztepe Hastanesi

Yavaş virus enfeksiyonları primer olarak SSS ni tutan, uzun kuluçka dönemi ve progressif fatal seyir ile karakterize hastalıklardır. Kemik iliği nakli yapılan ve immunsupresif tedavi almış olan olgularda nadir görülen ve nonspesifik belirti ve bulgular nedeniyle tanısı gözden kaçabilecek bir enfeksiyondur. Tanı koymak invaziv işlemler gerektirir. Transplant sonrası santral sinir sistemine ait nörolojik bulguların varlığında akla gelmelidir. Sistemik hematogen ozon tedavisinin olası etki mekanizmaları arasında antioksidan enzimlerin (katalaz, süperoksit dismutazlar [SOD], peroksidaz) indüksiyonu yoluyla mitokondriyal oksidatif zincirin etkinliğinin iyileştirilmesi yer alır. Burada kemik iliği nakli sonrası serebral yavaş virus enfeksiyonu gelişen bir hastamızı ve tedavisini sunduk. Olgumuz 8 yaşında erkek olup, ülkesinde HRG-PBC-ALL tanısı ile ALLIC BFM 2009 protokolüne göre tedavi alırken tanıdan 11 ay sonra idame tedavisi sırasında izole kemik iliği relapsı olduğu için başvurdu. Merkezimizde yapılan kemik iliği aspirasyonunda miyeloid markerlar pozitif olduğu için Akut myeloid lösemi (AML M1/M2) tanısı aldı ve AML BFM 2019 protokolü verilerek remisyon kontrolü ile allojeneik kök hücre nakli planlandı. Remisyonun sağlanması için Anti CD33, Sitarabin, Etoposid, yine remisyon elde edilemediği için daha sonra Kladribin ve Sitarabin Tedavi protokolleri uygulandı. Uygun donör bulunamadığı için 5/10 uyumlu babasının periferik kök hücre kaynaklı allojeneik kemik iliği nakli yapıldı. Hazırlık rejiminde Busulfan, Siklofosfamid, Melfalan ve ATG aldı. GVHD profilaksisi için nakil sonrası Siklofosfamid, MMF, Takrolimus başlandı. +12. gününde trombosit, +13. gününde nötrofil engraftmanı gerçekleşti. +14.günde önce BK virüs daha sonra CMV reaktivasyonu için uygun tedaviler aldı. Kemik iliği ve periferik kan kimerizm değerleri %100 donör olarak seyreden olgu +101. günkü ani bilinç kaybı ve kafa içi basınç artışı ile çocuk yoğun bakıma alındı. Acil kraniyektomi uygulandı. Alınan beyin biyopsisinde öncelikle enfeksiyon ilişkili inflamatuvar süreçler ve iskemi bulguları saptandı ve uygun tedavileri düzenlendi. Muayenesinde ayağa kalkabilen ve yürüyebilen hastaya fizik tedavi ve rehabilitasyon önerildi. Bu dönemde IgG sonucu <320 mg/dL sonuçlanan hastaya tekrarlayan IVIG infüzyonları uygulandı. 6. Ay kimerizmi %99 iken ayaktan kontrol muayenesinde annesinden nörolojik olarak gerilediği ve iletişim kurarken anlaşılmadığı bilgisi alınması üzerine çekilen kraniyal MR'da sol frontoparietooksipitaldeki kraniyektomi defekti alanından komşu parankimin cilt altına doğru kısmen herniye olduğu gözlemlendi. Her iki lateral ve 3. ventrikül dilate görünümde izlendi. Hasta 20.11.2023 tarihinde beyin cerrahi tarafından opere edilerek batin içindeki eski kemik flebi çıkarılarak kraniyektomi defekti kapatıldı. primer hastalığı halen remisyonunda olan hastanın alınan beyin biyopsisinde; iskemi belirtileri, ensefalomalazi, viral sitopatik etki, perivasküler ve intraparakimial matür lenfosit infiltrasyonu, köpüksü ve seyrek multinükleer histiyositler, belirgin reaktif gliozis ve kesitlerde glial hücrelerde yer yer saptanan intranükleer inklüzyonlar ve diğer histomorfolojik bulgular ile öncelikle "Viral Ensefalit"i düşünüldü. Gönderilen materyalde malignite ile uyumlu bulgu saptanmadı. Hastaya yavaş virus enfeksiyonu tanılarıyla fizik tedavi&rehabilitasyon ve sistemik hematogen ozon tedavisi başlandı. Tekrarlayan seanslarda hastanın nörolojik durumunun ve hemipleji kliniğinin iyileştiği görüldü. Mitokondriyal hastalıkları olan hastalarda uzun vadeli sistemik hematogen ozon tedavisinin gerçek güvenliğini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: slow virus ensefalitis, ozone therapy, stem cell transplant

Kaynaklar

1. Romanello D, Rotunno S, Martinelli M. Long-Term Safety of Systemic Ozone Therapy in a Patient With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes (MELAS). *Cureus*. 2023 Nov 4;15(11):e48261. doi: 10.7759/cureus.48261. PMID: 38054163; PMCID: PMC10695090.

2. Morelli L, Bramani SC, morelli F. Oxygen-ozone therapy in meningoencephalitis and chronic fatigue syndrome. Treatment in the field of competitive sports: case report. *Ozone Therapy* 2019.DOI: 10.4081/ozone.2019.8176

SİNGENEİK NAKİL SONRASI AKUT PROMİYELOSİTİK LÖSEMİ GELİŞEN MİYELODİPLASTİK SENDROMDAN TRANSFORME AKUT MİYELOİD LÖSEMİ OLGU SUNUMU

Ebru Sinem Bilgin, Turhan Köksal, Nergiz Erkut, Özlen Balta, Mehmet Sönmez

Karadeniz Teknik Üniversitesi Hematoloji Kliniği Trabzon

Giriş ve Amaç: Singeneik hematopoetik kök hücre nakli, tek yumurta ikizinden yapılan oldukça nadir bir nakil tipidir. Bu nakil tipinde tüm genetik özellikler ve HLA antijenleri, hasta ve vericilerde aynı olup graft versus host hastalığı (GVHD) gelişme riski düşüktür. Akut myeloid lösemi (AML) erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipi olup myeloid blastların periferik kan, kemik iliği yada diğer dokularda klonal ekspansiyonu ile seyreden heterojen bir hematolojik malignitedir. Akut promiyelositik lösemi (APL) ise t(15;17) (q24;q21.2) sonucunda oluşan PML (promiyelositik lösemi protein)-RARA (retinoik asit reseptör alfa) füzyon geni ile oluşan promiyelosit immünofenotipi ile karakterize AML'nin özel bir grubudur.

Olgu: 37 yaşında komorbiditesi bulunmayan bayan hasta nisan 2023'te dış merkeze ateş,halsizlik şikayeti ile başvurdu. Tetkiklerinde anemi, lökositoz ve trombositopeni saptanması üzerine yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde mds transforme aml tanısı konuldu ardından azasitidin+venetoklaks tedavisi verildi. Yüksek riskli kabul edilen hasta tedavi sonrası nakil açısından tarafımıza yönlendirildi. Hastaya tam uyumlu ikiz kardeşinden singeneik nakil kararı alındı. Aralık 2023'te singeneik nakil başarı ile uygulandı. Herhangi bir komplikasyon ve GVHD izlenmedi. Nakil sonrası takiplerinde kimerizminin 3 kez ful donör uyumlu olduğu görüldü. Hastanın nakil sonrası 5.ayındaki kontrolünde (mayıs 2024) pansitopeni saptanması üzerine ((Hb:9,6 gr/dl ,Plt:19000/mm3, WBC:3070/mm3, nötrofil:250/mm3) yapılan periferik yaymasında blastik hücreler ve miyeloid öncüller görüldü. Ardından yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde promiyelositer hücre artışı ve blastik hücre infiltrasyonu izlendi. Akım sitometrisinde CD13+ CD33+ CD45+ CD34+ CD117+ MPO+ HLA-DR negatif olarak saptandı. Yapılan genetik incelemede t (15,17) PML/Rara %80 + gelmesi nedeni ile hasta APL olarak kabul edilerek acil ATRA+ idarubisin tedavisi başlandı. Tedavinin 3.gününde ateş,öksürük,baş ağrısı gelişen hastada covid pnömonisi ve ardından dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) tablosu gelişti. (Hb:6,6 g/dl, Wbc:200/mm3, Plt: 3000/mm3, LDH :3101 U/L, PT:26 PTT:44 INR:1,9 Fibrinogen:80 mg/dl, CRP:359 mg/dl, D-dimer: 10480 mcgr/L .) Hastaya kriyopriyepatit,tdp ve trombosit replasmanları yapıldı, dekort tedavisi başlandı fakat yanıt anlamlı DIC yanıtı alınmadı. Sonrasında şiddetli baş ağrısı gelişti, çekilen kraniyal tomografisinde akut kraniyal hemoraji geliştiği görülen, bilinç bozukluğu olan hasta yoğun bakıma devredildi. 3 günlük yoğun bakım takibi sonrasında hasta exitus kabul edildi.

Sonuç: Miyelodisplastik sendrom genetik instabilite içeren, yeni klonlar geliştiren bir hastalık olup lösemik dönüşüm sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Hastamızda singeneik nakil sonrası MDS transforme AML den APL'ye gelişim gerçekleşmiş olup oldukça nadir bir vakadır. Singeneik nakil sonrası GVHD görülme sıklığı oldukça azdır. Bu sebeple kimerizmin rezidual hücre tespiti güç olacağından nakil sonrası takiplerde güvenilir bir tetkik olmadığı düşünülmektedir. Kemik iliği transplantasyonu sonrası takiplerde özellikle singeneik nakil yapılan hastalarda genetik transformasyonlar ve nüks açısından daha yakın takip gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Singeneik kök hücre transplantasyonu, MDS ,AML, APL

Kaynaklar

1. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Tallman M, Storb R, Sanders J, Sullivan K, Banaji M. The treatment of acute non-lymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987;2:243-58.
2. Anderson D, Billingham RE, Lampkin GH, Medawar PB. The use of skin-grafting to distinguish between monozygotic and dizygotic twins in cattle. *Heredity*. 1951; 5:379-97.
3. Sargın D. Graft fonksiyonu ve kimerizm. 7.Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi, Antalya, 2012.
4. Lichtman MA, Brennan JK. Myelodysplastic disorders (Indolent clonal myeloid diseases and oligoblastic leukemia). In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*. 6th ed. New York:McGraw-Hill, 2001: 1029-46.

5. Heim S, Mitelman F: Cancer Cytogenetics (2.nd ed.). Wiley-Liss, New York, 1995.
6. Coombs CC, Tavakkoli M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. Blood Cancer Journal. 2015;5:1-9.

■ Lenfoma

P-51

Referans Numarası: 151

OTOLOG VE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE TEDAVİ EDİLEN TCR-DELTA POZİTİF HEPATOSPLENİK T HÜCRELİ LENFOMA OLGUSU

Gülcan Kökcü¹, Klara Dalva², İhsan Kuzu³, Güldane Cengiz Seval¹, Pervin Topçuoğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Hematoloji Laboratuvarı

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı

Giriş: Hepatosplenik T Hücreli Lenfoma (HSTCL), WHO 2022 lenfoma sınıflamasına göre, ayrı bir grup olarak sınıflandırılan oldukça nadir bir lenfomadır.^[1] Tüm non-hodgkin lenfomaların %1'inden azını ve T/NK hücreli lenfomaların %1-2'sini oluşturur. ^[2] İlk tam yanıtta olog ya da allojenik nakli önerilen tedavi yaklaşımlarıdır. ^[3] Burada ardışık olarak olog ve allojenik kök hücre nakli yapılan bir olgu sunulacaktır.

Vaka: 49 yaşında erkek, dış merkezde splenomegali ve bisitopeni saptanması nedeniyle tarafımıza başvurdu. Kilo kaybı, gece terlemesi, ateş ve karında rahatsızlık hissi mevcuttu. Fizik muayenede dalak sub-kostal 9 cm ele gelmekteydi. Hastanın tetkiklerinde lökosit:8,1x10⁹/L, nötrofil:3,7x10⁹/L, lenfosit:2,8x10⁹/L, hgb:11,5g/dL, plt:123x10⁹/L, LDH:362 U/L saptandı. Çekilen boyun ve torakoabdominal tomografisinde karaciğer 17,5 cm, dalak 23,5x11 cm ve parankimi heterojen olup perisplenik az miktarda sıvı saptandı. 1 yıl önceki dalak boyutu 15 cm imiş. PET görüntülemesinde dalakta nonhomojen SUVmax:5,9 patolojik aktivite tutulumu mevcuttu, diğer organlarda patolojik aktivite yoktu. Kemik iliği aspirasyonunda selülerite %70, eritroid seri %30, granülosit seri genç formları (promyelosit, myelosit) %25, matür formları (metamyelosit, bant ve granülosit) %29, eozinofil %2, lenfosit %13, plazma hücresi %1, m/e oranı 1,8 görüldü (Şekil 1). Biyopside lenfositler hafif artmıştı ve bazıları irregüler nükleer sınırları olan iri hücrelerden oluşmaktaydı. İHK sonrası patolojide CD4 ve CD8 double negatif TCR-Delta pozitif hepatosplenik lenfoma infiltrasyonu ile uyumlu interstisyel ve intrasinüzoidal infiltrasyon saptandı. Flow sitometrik incelemede lenfositlerin % 69 T, % 13 B, % 17 NK hücreli, % 33 ünde TCR αβ, % 67 si TCR γδ ifadesi gözlenmekteydi, TCR γδ+ olan T hücrelerin oranların çok yüksek olması yanı sıra normal eşdeğerlerinden farklı olarak sCD3 ifadesi daha parlak değil, daha zayıftı, CD2+ iken CD5- izlenmekteydi ve CD56+ idi. Bu hücrelerde TDT-, CD1a-, CD4-, CD8-, CD3-, sCD3+, CD38p+, CD7+ gözlemlendi. Kromozom analizinde 46XY olup anormal sayısal ve yapısal değişiklik saptanmadı. Hastaya hepatosplenik TCR-Delta pozitif T hücreli lenfoma tanısı ile ICE protokolü, ardından ICE ile endokrinolojik yan etki ve enfeksiyöz komplikasyon olması nedeniyle 3 kür CHOEP verilir tam yanıtı olarak olog periferik kök hücre nakli yapıldı. Melfelana ulaşılamadığı için CY-TBI(12) ile hazırlık rejimi uygulandı, 6,6x106/kg CD34+ hücre verildi, 14.günde nötrofil, 21.günde trombosit engraftmanı oldu. Tam yanıtı izlenen hastaya olog naklinin 7. ayında 10/10 uyumlu akraba dışı, iki yönlü kan grubu uyumsuz erkek vericiden FLU-MEL-ATG hazırlık rejimi ile allojenik kök hücre nakli uygulandı, 6,38x10⁶/kg CD34+ hücre verildi, CSA ve MTX ile immun-supresif uygulandı, 23.günde nötrofil, 24.günde trombosit engraftmanı gerçekleştirildi. TMA gelişip plazmaferez uygulandı, CSA kesilip MMF'e geçildi ve steroid verildi. Naklinin 6. ayında Covid 19 enfeksiyonu geçirdi. Allojenik naklinin 12. ayında tam kimerik ve tam yanıtı olarak takip edilmektedir.

Tartışma: HSTCL nadir bir antite olması nedeniyle standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Kemoterapi ile hastaların yaklaşık %50'si remisyona girmektedir.^[4] Nüks oranlarının yüksek olması nedeniyle remisyona giren hastalarda olog ya da allojenik kök hücre nakli düşünülmelidir. Olog nakil sonrası da nüks oranları yüksek ve OS allojenik nakle kıyasla daha düşük olup ^[5] olog sonrası tandem allojenik nakil de küratif bir tedavi seçeneği olabilir.

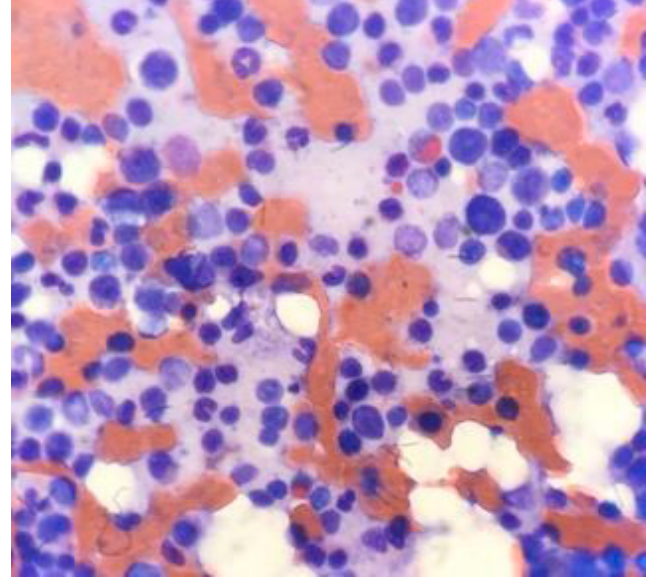
Anahtar kelimeler: Hepatosplenik T hücreli lenfoma, APKHN

Kaynaklar

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. Leukemia 2022; 36(7):1720-1748.

2. Vose J. International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008; 26:4124-4130.
3. Steven M. Horwitz. NCCN Guidelines Version 1.2025 T-Cell Lymphomas, . In; 2025. pp. 51.
4. Falchook G, Vega F, Dang N, Samaniego F, Rodriguez M, Champlin R, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: clinicopathological features and treatment. Annals of oncology 2009; 20(6):1080-1085.
5. Pro B, Allen P, Behdad A. Hepatosplenik T-cell lymphoma: a rare but challenging entity. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2020; 136(18):2018-2026.

HSTCL kemik iliği aspirasyonu



■ Lenfoma

P-52

Referans Numarası: 172

MERKEZİ SINIR SİSTEMİ LENFOMASINDA İBRUTİNİB TABANLI İMARIX TEDAVİSİ

Ekin Kırca¹, Selin Merih Uurlu¹, Uğur Şahin¹, Önder Arslan², Muhit Özcan²

¹Medicana International Ankara Hastanesi

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: İbrutinib, Bruton tirozin kinaz inhibitörlerinin (BTKi) ilki olup, kan-beyin bariyerinden geçebilmesi nedeniyle nüks/ dirençli merkezi sinir sistemi (MSS) lenfomasında kullanılmaktadır ve tek ilaç olarak etkindir [1]. Benzer şekilde, rituksimab ve yüksek doz metotreksatla birlikte kullanıldığı çalışmalar da vardır [2]. Merkezi sinir sistemi lenfomaları agresif lenfomalar olup tek ilaç tedavilerle yanıtlar genellikle zayıf ya da yetersizdir. Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar zaman zaman temin edilememekte, çok köklü ilaçlara ulaşılamayabilmektedir. MSS lenfomalarının tedavisinde kullanılan tiyotepa da bu ilaçlardandır. Bu çalışmada, primer/ sekonder MSS lenfomalarında tiyotepa yerine ibrutinibi yüksek doz metotreksat ve rituksimabla birlikte kullandığımız İMARIX tedavisinin etkinliğini araştırdık.

Yöntem ve Gereç: Primer/ sekonder MSS lenfoması tanısıyla izlenen ve Ağustos 2022- Nisan 2024 arasında tedavi edilen bu hastalara her kürde 3,5 g/ m2 metotreksat (bir gün), 2x2g/ m2 sitarabin (iki gün), ibrutinib 560 mg/ gün uygulanmıştır. Hastaların verileri geriye yönelik olarak toplanmıştır.

Bulgular: Tablo 1 hastaların demografik özelliklerini göstermektedir:

Tablo 2' de bu tedaviyle alınan sonuçlar özetlenmiştir:

Sonuç: Sekiz hastanın beşinde olog kök hücre nakliyle, birindeyse hem olog hem kök hücre nakliyle pekiştirme tedavisi yapılmıştır. Geriye kalan 2 hasta da konsolidatif olog kök hücre nakline hazırlanmaktadır. Sadece bir hastaya İMARIX yanıtı olmadığı nedeniyle başka bir kurtarma tedavisi başlanmıştır. Hasta serimiz küçük olmakla birlikte, bu seriye göre MSS' ye geçebilen bir ilaç olan ibrutinibin yüksek doz metotreksat ve sitarabinle kombinasyonu ümit vaat eden bir tedavidir.

Anahtar kelimeler: merkezi sinir sistemi lenfoması, ibrutinib, MATRIX

Kaynaklar

1. Grommes, C., et al., Ibrutinib unmasks critical role of Bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma. 2017. 7(9): p. 1018-1029.
2. Guo, Y., et al., Ibrutinib, Rituximab, and High-Dose Methotrexate in Newly Diagnosed Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the CNS: A Prospective, Phase II, Single-Arm, Single-Center Study. 2024. 144: p. 6539.

No	Cinsiyet	Histoloji	Yaş	Primer/sekonder	ECOG skoru	Tanıdan MSS tutulumuna geçen süre (ay)
1	Kadın	foliküler	43	sekonder	0	11,73333333
2	Erkek	DBBHL	69	sekonder	1	21,33333333
3	Kadın	DBBHL	56	sekonder	0	5,1
4	Kadın	DBBHL	44	sekonder	0	9,1
5	Kadın	foliküler	59	sekonder	0	6,06666667
6	Erkek	DBBHL	21	primer	0	-
7	Erkek	DBBHL	54	primer	0	-
8	Kadın	DBBHL	40	sekonder	3	9,43333333

DBBHL: diffüz büyük B hücreli lenfoma, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

No	IMARIX kür sayısı	Konsolidatif nakil	En iyi yanıt	Toplam sağkalım (ay)
1	2		TY	16,36
2	2	otolog	TY	27,53
3	2	otolog	TY	11,3
4	1	otolog ve allojeneik	TY	31,6
5	1	otolog	TY	27,53
6	3	otolog	TY	13,83
7	3	otolog	TY	22,5
8	2		PY	17,4

TY: tam yanıt, PY: parsiyel yanıt

Hematopoietik Kök Hücreler

P-53

Referans Numarası: 67

ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI HEMOFAGOSİTİK SENDROM : OLGU SUNUMU

Mahmure Uslu¹, Sevgül Çil Kazan¹, Kadir Gökhan Yücel³, Ayşe Duyan¹, Esma Solaz¹, Havva Kırdı¹, Fatma Aylidere¹, Hatice Alica¹, Rabia Özkeser¹, Orhan Kemal Yücel²

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, iç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, iç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Hemofagositik sendrom (HFS), aşırı immün aktivasyon sonucu makrofaj hiperaktivasyonu, NK ve T hücre disfonksiyonu ile meydana gelen sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositoz sonucu ateş, hepatosplenomegali ve sitopeninin ön planda olduğu hayatı tehdit eden hızlı ilerleyen bir klinik antitedir. Bu nedenle tanının erken konulması ve tedaviye olabildiğince hızlı başlanması büyük önem taşımaktadır.

Olgu: Ph negatif B Hücreli ALL tanılı 44 yaşında erkek hasta Ocak 2023 tarihinde akraba dışı tam uyumlu donörden miyeloablative hazırlama rejimi ile allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) yapıldı. Tedavisinin -1.gününde nötropenik ateş gelişen hastada, ampirik olarak piperasilin/ tazobaktam tedavisi başlandı. Nakil sonrası +1.günde kreatinin, bilirubin düzeylerinde artış oldu. Busulfan son dozu sonrasında göğüs ve koltuk altında kızamık ve kaşıntı şikayeti oldu. Karında şişkinlik, gerginlik ve kilo artışı nedeniyle karın çevresi ölçümü, aldığı çıkardığı takibi, kilo takibi, cilt bütünlüğü takibi ve diüretik tedavi yapılmaya başlandı. +5.günde sol yan ağrısı ve bulantı kusma şikayetlerine eklendi. +7.günde yüksek ateş, grade3 oral mukozit ve diyare nedeniyle meropenem+vankomisine geçildi. Oral alımı azalan hastaya enteral beslenme başlandı. Ağız bakımını düzenli yapması sağlandı. Ateş, ishal, karın ağrısı devam eden olguda +9.günde kolistin+metronidazol tedavileri eklendi. Yutma güçlüğü ve boğaz ağrısının da başlamasıyla tedavileri parenteral uygulamaya geçildi. DIC parametreleri bozulan hastaya kan ürünü replasmanı (TDP/kriyopresipitat) yapıldı. +12.günde tedavisine ampirik ambisome (HRCT bulgu yok, aspergillus antijen negatif) eklendi. +16.günde aralıklı ateş olması nedeniyle vankomisin kesilerek teikoplanin+tigesiklin başlandı, COVID19 PCR pozitif olan

hastaya molnupiravir eklenerek temas ve solunum izolasyonu uygulanmaya başlandı. +19.günde nötrofil engraftmanı gerçekleşti. +21.günde ferritin yüksekliği (11507µg/L), ateş ve trombosit engraftmanı olmaması üzerine HFS düşünüldü. 40mg/gün metilprednizolon uygulandı. Ateş ve ferritin yüksekliği (16951µg/L) devam etti. +23.günde oral mukozası grade2 oral mukozit ile uyumluydu. Oral alımı sulu yumuşak gıda ile açılarak beslenmeye teşvik edildi. +25.günde ateşi devam eden hastaya IVIG (0.4 gr/kg) uygulandı. IVIG ile ateş yanıtı kısmen sağlandı. +32.günde ve +39.günde IVIG (0.4gr/kg) verildi. +36.günde kontrol COVID PCR negatif saptandı. Bu süreçte diğer viral seroloji testleri (CMV, EBV, BKV) negatifti. Ateşli dönemde alınan kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. +36.günde yapılan kemik iliği aspirasyonu remisyondaydı, belirgin hemofagositoz izlenmedi. +40.günde deksametazon 40mg 4gün uygulandı. +43.günde trombosit engraftmanı gerçekleşti. +44.günde ateş, ferritin yüksekliği devam etmesi üzerine yüksek doz IVIG (2 gr/kg) uygulandı, metilprednizolon 32mg/gün oral başlandı. +45.günde CMV viremisi gelişti, valgansiklovir başlandı. Hastanın yaşam bulguları takibi, oral mukoza değerlendirmesi, ishal takibi, cilt bütünlüğünün korunması ve takibi, kilo takibi, aldığı-çıkardığı sıvı takibi, dehidratasyon ve yüklenme belirti ve bulgularının takibi, ağrı değerlendirmesi ve uygun medikal tedavinin uygulanması, beslenmesi, enfeksiyon belirtilerinin gözlemlenmesi, laboratuvar sonuçları izlemi, hastanın kliniğe yatışı ile taburculuğuna kadar olan süreçte hasta eğitimi ve ruh sağlığı yönünden hemşirelik takipleri yapılarak bakımları uygulandı.

Ateşi kontrol altına alınan hasta, +53.günde oral steroid ve nakil ilişkili diğer ilaçları ile evde bakım eğitimi verilerek taburcu edildi. Nakil sonrası 25. ayında tam remisyonda olan hastanın poliklinik izlemi devam etmektedir.

Sonuç: AHKHN bilgi birikimi olan ve deneyimli hemşire ekibi ile yapılabilen bir tedavi sürecidir. AHKHN'de hemşirelik yaklaşımı hastanın nakil hazırlığından, nakil sonrası oluşabilecek komplikasyonların takibini kapsar. AHKHN'de medikal tedavi uygulanması kadar hemşirelerin hastayı değerlendirmesi ve hasta bakımı da iyileşme sürecinde önemli bir yer tutmaktadır.

Anahtar kelimeler: hematopoietik kök hücre nakli, hemofagositik sendrom, hemşirelik bakımı

Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-54

Referans Numarası: 74

HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI PNÖMATOZİS İNTESTİNALİS GELİŞEN İKİ PEDIATRİK VAKA

Meriç Kaymak, Seda Şahin

Memorial Ankara Hastanesi Pediatrik Hematoloji-onkoloji -pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi

Pnömatosis intestinalis (PI), bağırsak duvarının mukozasında, yaygın hava kistlerinin bulunduğu bir hastalıktır. Burada haploidentik kök hücre nakli (HKHN) sonrası GIS GVHD nedeni ile takip edilen 2 çocuk hastada gelişen PI vakaları tartışılmıştır.

Olgu 1: 5,5 yaşında erkek hasta, matür B hücreli ALL tanısı ile indüksiyon sonunda tedaviye yanıtı olmadığı nedeniyle 2. kür R-ICE kemoterapisi almış. Tam uyumlu TÜRKÖK vericisinden nakil planlandı. TBI-Etoposid ve ATG hazırlık rejimi sonunda vericisinin periferik kök hücre toplama günü ateşinin olması ve influenza A+ gelmesi nedeniyle aferez merkezi toplama işlemini iptal etti. Babasından (8/10 uyumlu) HKHN gerçekleştirildi ve post-transplant siklofosfamid verildi. +36. Gününde grade 2 cilt GVHD'si gelişti steroid başlandı. Steroid ve MMF azaltılarken bulantı kusma ve ara ara ishal (günde 2 kez yarı yumuşak) devam etmesi ve el ve ayaklarda eldiven çorap tarzında papuler döküntü olması nedeniyle +7. ayda kronik GVHD kabul edildi. +10. ayda ruxolitib eklendi (cilt lezyonlarında ve bulantı kusma semptomlarında gerileme olmaması nedeniyle) Sabah öksürükleri ve yürürken performansta azalma gelişti. HRCT'sinde mozaik perfüzyon paterni her iki akciğer alt lobda peribronşial kalınlaşmalar mevcuttu. FAM protokolü başlandı. Steroid tedavisi azaltılarak +16. ayda 1x2 mg'a kadar düşüldü. Ruxolitib +19. ayda azaltılırken cilt lezyonlarında alevlenme olması nedeniyle tekrar tam doza çıkıldı ve steroid 1 mg/kg/güne çıkıldı. +21. ayda steroid tekrar azatıldı (siklosporin+ MMF+ruxolitib+FAM protokolü alıyordu). +22.5. ayda hastanın MMF'si azaltılmaya başlandı. +23. ayda ishal ve oral alımların bozulması kreatin değerlerinde artış nedeniyle hastaneye yatırıldı. MMF dozu artırıldı. Siklosporin ivye geçildi ve steroid tedavisi artırıldı. 1800 mg/gün ishalleri nedeniyle steroid refrakter

kabul edildi, etanercept ile MKH verildi. 2. MKHden sonra ishalleri belirgin azalan hastanın bu dönemde solunum yetmezliği ve asidozu gelişti. HRCT'de bilateral pulmoner infiltratları mevcuttu. Batında distansiyonu ve BT'sinde PI tespit edildi. Entübe edilerek yoğun bakım ünitesine devredildi. Multiorgan yetmezliği ile kaybedildi. Bu dönemde nazofarenks sürüntüsünde HUMAN CORONAVIRUS NL63 RNA-PCR pozitif bulundu.

Olgu 2: 9 yaş kız hasta Relaps AML nedeni ile takipli olduğu merkezden tarafımıza kök hücre nakli için gönderildi. Aile içi ve akraba dışı taramasında verici tespit edilemedi. 7/10 uyumlu babasından HKHN yapıldı. Ancak naklin 1. Haftasında CMV kopya sayısı 4 milyon kopya/ml gelmesi nedeni ile foscarnet başlandı. +32 ve +84. Günlerde hastanın kimerizmi %0 donör olarak tespit edildi. İlk nakilden 4 ay sonra annesinin hamile olması nedeni ile babasından treosulfan-fludarabin posttransplant siklofosfamid ile 2. Kez HKHN yapıldı. İzleminde myeloid engraftmanı +11 ve trombosit engraftmanı +17. Günde gerçekleşti. Kimerizmleri %100 donör olarak seyretti. +29. Günde grade 2 cilt GVHD nedeni ile hastaya steroid başlandı. 1 aylık tedavisi sonunda döküntüleri tamamen geçmiş iken steroid azaltılırken ishalleri başladı. GIS GVHD ? nedeni ile steroid artırıldı. Ishalleri düzelen hastanın steroidi azaltılırken tekrar (+98. günde) ishal sayısının artması nedeni ile ruksolitine eklendi +106. Günde endoskopi ve kolonoskopi yapıldı dokuda CMV negatif GVHD bulgusu izlenmedi olarak rapor edildi. Bu dönemde CMV reaktivasyonu gözlemlendi ve gansiklovir tedavisi aldı. Tedavisine alfa1 antitripsin ve etanercept eklendi. +130. Günde ishal sayısı arttı (1500 ml/gün) bu nedenle orali kapatıldı. Siklosiporini ivye geçildi. +136. Günde batında distansiyonu ve kanlı gaitaları gelişti. BT'sinde PI tespit edildi. Kanda Adenovirüs PCR: 1395000 kopya/ml ve CMV PCR 3846 kopya/ml gelmesi üzerine sidofovir başlandı. İzleminde solunum yetmezliği gelişti ve HRCT'sinde bilateral pulmoner infiltratlar mevcuttu. Entübe edilerek yoğun bakım ünitesine devredildi. Yoğun bakım sürecinde aktif alt GIS kanaması devam etti. +5.5 ayda kaybedildi.

Anahtar kelimeler: Prnömatosis İntestinalis, GVHD, kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Gregory FP et al. Risk Factors for Development of Pneumatosis Intestinalis after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Case-Control Study. Transplantation and Cellular Therapy Volume 28, Issue 11, November 2022, Pages 785.e1-785.e7

■ Akut Lösemi

P-55

Referans Numarası: 76

AKUT MYELOİD LÖSEMİYE TRANSFORMASYON GÖSTEREN KRONİK NÖTROFİLİK LÖSEMİ YÖNETİMİ

Meral Uluköylü Mengüç¹, Fatma Arkan¹, Seçil Salim¹, Arda Bayar¹, Fatma Temiz¹, Ceren Güren¹, Asu Fergün Yılmaz², Tayfur Toptaş², Ayşe Tülin Tuğlular², Işık Kaygusuz Atagündüz²

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Kronik nötrofilik lösemi (KNL), BCR / ABL1 negatif kronik myeloproliferatif hastalıklar (KMPH) grubunda sınıflandırılan nadir bir kronik lösemi tipidir. Hastalık mutlak nötrofil sayısında artışa eşlik eden lökositoz ve CSF3R mutasyonu ile karakterizedir. CSF3R mutasyonu tanıda kullanılan en önemli mutasyon olmasına rağmen eşlik eden diğer genetik aberrasyonlar akut myeloid lösemiye (AML) dönüşümle ilişkili bulunmuştur. Klinik tablo asemptomatik lökositozdan semptomatik masif splenomegali ya da akut lösemik prezentasyona kadar geniş bir yelpaze gösterebilir. Son derece nadir gözlenen bu hastalıkta tek küratif tedavi allojenik kök hücre nakli (AKHN) olmakla birlikte tedavi ilişkili mortalite bu tedavinin dezavantajlarından biridir. Bu çalışmada merkezimizde lökositoz nedeniyle tetkik edilirken tanı alıp kısa sürede AML dönüşümü gösteren bir KNL olgusu sunulacaktır.

Olgu: Elli beş yaşındaki erkek olgu rutin tetkikleri sırasında nötrofilik lökositoz ve hepatosplenomegali saptanması üzerine hematoloji polikliniğine yönlendirilmiş olup başvurusunda son 3 ay içinde açıklanamayan 10 kg zayıflama hikayesi vermiştir. Fizik muayenede bilateral servikal ve inguinal 1 cm boyutlarında ağrısız lenfadenomegali yanında karaciğerin kot altında 4 parmak, dalağın ise 3 parmak ele geldiği saptanmıştır. Tam kan sayımında nötrofilik lökositoz (WBC: 40960/mm³ Neu: 36580/mm³ Hb: 12.4 g/dl Plt: 225000/mm³), periferik yaymada olgun nötrofillerin baskın olduğu lökositoz tablosu izlenmiş olup kan biyokimyasında laktat dehidrojenaz (LDH) 361 U/L ile yüksek bulunmuştur. JAK-2 V617 F mutasyonu

ve BCR / ABL PCR mutasyonları negatif gelen hastaya yapılan kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi KNL ile uyumlu gelen hastanın yeni nesil dizileme (YND) panelinde CSF3R mutasyonu yanında ASXL-1 ve SETBP1 mutasyonları da saptanmıştır. Hidroksiüre tedavisi başlanan hastanın orta riskli olması nedeniyle AKİT hazırlık süreci başlatılmış, bu süreçte azasitidin tedavisi de başlanmıştır. İki kür azasitidin sonrası Kİ biyopsisi AML M0-M1 ile uyumlu gelmesi üzerine kladribin-düşük doz sitarabin-venetoklaks kemoterapisi verilmiştir. Hastaya 13.12.2024 tarihinde yurtiçi akraba dışı HLA 9/10 uyumlu erkek vericiden 7,82 X 10⁶ /kg CD34 + kök hücre ile AKİT yapılmıştır. Hazırlık rejimi olarak Busulfan-Fludarabin myeloablative rejimini takiben posttransplant siklofosfamid ile graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi yapılmıştır. GVHD profilaksisi takrolimus ve mikofenolat mofetil ile devam edilmiştir. Nötrofil engraftmanı +14. günde, trombosit engraftmanı +33. günde gerçekleşmiştir. Nakil sonrası +27. günde akut gastrointestinal sistem (GIS) GVHD şüphesiyle metilprednizolon tedavisi başlandı, semptomlarda hızlıca gerileme izlendi.

Hasta +57. Gününde tam donör kimerizmi ile izlenmektedir.

Tartışma: KNL, son derece nadir bir myeloproliferatif neoplazidir. En önemli tanısal moleküler anomali CSF3R mutasyonu olsa da eşlik eden diğer sitogenetik ve moleküler anomaliler AML transformasyon riskini arttırmaktadır. Sitoreduktif tedavi, JAK-2 inhibitörleri, konvansiyonel kemoterapiler değişen oranlarda yanıt sağlasa da günümüzde tek küratif tedavi allojenik kemik iliği naklidir. Olgumuz gibi orta riskli bir KNL hastasında AKİT hazırlık sürecinde AML transformasyonu gözlenirse de akraba dışı vericiden myeloablative AKİT başarıyla gerçekleştirilmiştir. Erken dönem komplikasyon olarak akut GIS GVHD steroid ile kısa sürede kontrol altına alınmıştır. Tanıda atipik kronik myeloid lösemiden ayırımı displazinin olmaması ve tipik CSF3R mutasyonunun gösterilmesiyle desteklenmelidir.

Sonuç: Nötrofilik lökositoz ve splenomegali etyolojisinde KMPH değerlendirilirken KNL de gözönünde bulundurulmalıdır. Tanıda klasik sitogenetik, moleküler ve morfolojik yöntemler yanında YND gibi yöntemlerle CSF3R mutasyonu da değerlendirilmelidir. Orta-yüksek riskli uygun hastalarda AKİT güvenilir bir yaklaşım olarak tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: kronik lösemi, CSF3R, lökositoz, splenomegali, myeloablative

Kaynaklar

- 1-Szuber, N., Finke, C. M., Lasho, T. L., Elliott, M. A., Hanson, C. A., Pardanani, A., & Tefferi, A. (2018). CSF3R-mutated chronic neutrophilic leukemia: long-term outcome in 19 consecutive patients and risk model for survival. Blood cancer journal, 8(2), 21.
- 2-Maxson, J. E., & Tyner, J. W. (2017). Genomics of chronic neutrophilic leukemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 129(6), 715-722.
- 3-Thomopoulos, T. P., Symeonidis, A., Kourakli, A., Papageorgiou, S. G., & Pappa, V. (2022). Chronic neutrophilic leukemia: a comprehensive review of clinical characteristics, genetic landscape and management. Frontiers in Oncology, 12, 891961.
- 4-Szuber, N., Orazi, A., & Tefferi, A. (2024). Chronic neutrophilic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia: 2024 update on diagnosis, genetics, risk stratification, and management. American journal of hematology, 99(7), 1360-1387.
- 5-Ruan, G. J., Smith, C. J., Day, C., Harmsen, W. S., Zblewski, D. L., Alkhateeb, H., ... & Shah, M. V. (2020). A population-based study of chronic neutrophilic leukemia in the United States. Blood cancer journal, 10(6), 68.
- 6-Szuber, N., Finke, C. M., Lasho, T. L., Elliott, M. A., Hanson, C. A., Pardanani, A., & Tefferi, A. (2018). CSF3R-mutated chronic neutrophilic leukemia: long-term outcome in 19 consecutive patients and risk model for survival. Blood cancer journal, 8(2), 21.

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-56

Referans Numarası: 104

DÜŞÜK VİABİLİTE İLE OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU YAPILAN BİR MULTİPLE MYELOM VAKASI

Taha Ulutan Kars¹, Buğra Sağlam²

¹Konya Şehir Hastanesi, Hematoloji, Konya, Türkiye

²Medical Point Hastanesi, Hematoloji, Gaziantep, Türkiye

Giriş: Otolog hematopoietik hücre nakli (OKHN), uygun hastalarda multipl miyelom (MM) tedavisinin önemli bir bileşenidir. OKHN'de başarılı bir engraftman için viabilitenin taze kök hücre ürününde >%90, kriyoprezerve kök hücre ürününde ise >%70 olması kabul edilen değerlerdir. Bu poster bildirisinde taze otolog kök hücre ürününde viabilitenin <%10

saptandığı, bu ürünün infüzyonu sonrasında greft yetersizliği beklenen ve bu şekilde yönetilen MM tanılı hasta sunulmaktadır.

Vaka Sunumu: 65 yaşında iken Ocak 2022'de MM IgGκ (ISS: 2) tanısı erkekte hasta OKHN planı ile tarafımıza yönlendirildi. Bilinen bir ek hastalığı olmayan hasta ilk sıra tedavi olarak 4 kür VCD almıştı. 4 kür VCD sonrası kısmi yanıt elde edilen hastaya VRD başlanmış, 6 kür VRD sonrası VGPR sağlanmıştı. Bu tedaviler sonrasında hastaya OKHN önerilmiş, ancak hastanın OKHN'yi kabul etmemesi üzerine tedaviye len-dex ile devam edilmişti. Yaklaşık 1 yıl len-dex uygulanan hastada relaps gelişmiş, bunun üzerine hastaya DVD uygulanmıştı. 4 kür DVD sonrası tekrar VGPR elde edilen hasta bu sefer OKHN kabul etmiş, bunun üzerine hasta tarafımıza yönlendirilmişti. Eylül 2024'te siklofosamid ile mobilizasyon denenen hastada başarılı olunamadı. Ekim 2024'te pleriksafor ile $5.5 \times 10^6/\text{kg}$ kök hücre toplandı. Toplam 5 kasetik ürün infüze edilmeden önce yapılan viabilite değerlendirmesinde viabilite $<10\%$ olarak sonuçlandı. Tekrar yapılan değerlendirmenin de benzer sonuç vermesi üzerine greft yetmezliği gelişebileceği öngörülen hasta için kardeşlerden tarama başlandı. Yakın takip yapılan hastanın G-CSF ve gerektiğinde kan ürünü replasmanları yapıldı ve enfeksiyon açısından dikkatle izlendi. Hastada herhangi bir komplikasyon gelişmedi. +32. günde nötrofil engraftmanı sağlanan hastada trombosit engraftmanı olmadı. Bunun üzerine +40. günde hastaya eltrombopag başlandı. +50. günde (eltrombopag 10. gün) trombosit replasman ihtiyacı kalmayan hasta yakın takip ile taburcu edildi. +100. gün tetkiklerinde WBC: $7.9 \times 10^9/\text{L}$, HGB: 8.9 g/dL, PLT: $47 \times 10^3/\mu\text{L}$ idi. Halen hemogram değerleri benzer seviyelerde olan hastanın takibine devam edilmekte.

Tartışma: OKHN'nde başarılı bir engraftman için viabilitenin taze kök hücre ürününde $>90\%$, kriyoprezerve kök hücre ürününde ise $>70\%$ olması çoğu merkez tarafından kabul edilen değerlerdir. Bu değerlerin altında viabilite ile yapılan OKHN'nde greft yetmezliği ya da geç engraftman büyük ihtimalle olasıdır ve bu durumda hızlıca allojenik kök hücre nakli stratejisi gereksinimi doğabilir. Vakamızda iki kez viabilitenin $<10\%$ olarak değerlendirilmesi, bu hasta için daha titiz bir takip yapmamıza ve en olumsuz durumlar gözönünde bulundurularak allojenik nakil hazırlıklarına başlamamıza neden oldu. Neyse ki hastamızda herhangi ciddi bir komplikasyon gelişmedi ve geç de olsa nötrofil engraftmanı sağlandı. Trombosit engraftmanı ise eltrombopag desteği ile gerçekleşti. Bu durum viabilite değerlendirmesinde hata olasılığını düşündürse de, diğer nakiller için benzer durumun yaşanmaması ve viabilitenin iki kez değerlendirilerek sonucun doğrulanması bizi hata olasılığından uzaklaştırdı. Viabilite düşük çıksa bile bu tür vakaları yakın takip etmek, her türlü komplikasyon ihtimalini dikkatle değerlendirmek ve greft yetmezliği ihtimaline karşı allojenik nakil hazırlıklarına başlamak oldukça önemlidir.

Anahtar kelimeler: hematopoetik kök hücre, transplantasyon, viabilite, engraftman

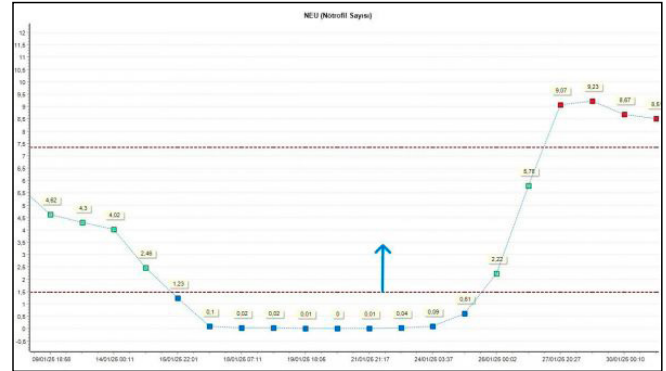
Vaka: Klasik HL tanılı 60 yaşında erkek hasta, 3 seri konvansiyonel kemoterapi rejimi sonrası refrakter olması üzerine PD-L1 inhibitörü olan nivolumab ile kurtarma tedavisi aldı. En son nivolumab tedavisini nakil tarihinden 33 gün önce aldı. Remisyon sağlanarak 16.01.2025 tarihinde otolog kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası 5. günde sırasıyla önce yüzde, sonra kollarda ve tüm vücutta kaşıntılı eritemli papül ve plaklar, yaygın kserozis, yer yer deskuamasyon alanları izlendi. (Resim 1) Döküntüye 40°C 'ye varan dirençli ateş eşlik etti. Döküntüden bir gün sonra aniden gelişen yaklaşık 6 kilogram kilo artışı, ascites, tüm cilt altında yaygın ödem saptandı. Laboratuvarında karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal bulundu. Enfeksiyöz etkenler açısından kültürlerde üreme saptanmadı. CMV ve EBV PCR negatifdi. Döküntü ve ateş başlangıç zamanı ile nötrofil engraftman zamanının keşiştiği görüldü. (Şekil 1) Engraftman sendromu saptanan hastaya metilprednizolon 1 mg/kg/gün başlandı ve furosemid ile diürez yapıldı. Yaklaşık 15 gün steroid ile takibin ardından cilt lezyonları, ödem düzelen hasta taburcu edildi.

Sonuç ve Tartışma:Engraftman sendromu, lenfomalarda otolog hematopoetik kök hücre nakli sonrası nadiren görülen bir komplikasyondur. 2024 yılında yapılan bir çalışmada nakil öncesinde ICI tabanlı rejimlerle tedavi edilen relaps refrakter HL tanılı hastalarda daha sık olduğu bildirilmiştir.⁽³⁾ ICI tabanlı kurtarma tedavisi alan HL tanılı hastalar otolog kök hücre nakli sürecinde $\%21$ 'inde tipik engraftman sendromu bulguları; hastaların $\%70$ 'inde non enfeksiyöz inflamasyon bulguları izlenmiştir.⁽⁴⁾ Otolog kök hücre nakli uygulanan HL tanılı hastalar arasında enfeksiyöz olmayan ateş ve intravenöz sıvı desteği gerektiren hipotansiyon oranları, ICI alanlarda almayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.⁽²⁾ Hastamızda olduğu gibi erken dönemde steroid başlamanın kliniği kontrol altına almada tek başına yeterli olduğu bir çok çalışmada bildirilmiştir.^(1,2,3)

Anahtar kelimeler: Nivolumab, Hodgkin Lenfoma, Engraftman Sendromu

Kaynaklar

- 1) Maqbool S, Nadeem M, Shahroz A, et al. Engraftment syndrome following Hematopoietic stem cell transplantation: a systematic approach toward diagnosis and management. Med Oncol. 2022 Dec 2;40(1):36.
- 2) Park, J., Lin, J., Huang, E., & Schaar, D. G. (2021). The Impact of Prior Salvage Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors on Hodgkin Lymphoma Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Experience. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 21(9), e726–e730.
- 3) Ibrahim A.,Youssef A., Ibrahim J.,et al. Engraftment Syndrome, an Unusual Complication during Autologous Peripheral Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients Receiving Checkpoint Inhibitors As Salvage Therapy in the Pre-Transplant Setting. Blood 2024; 144 (Supplement 1): 6366.
- 4) Taranto E., Hwang W., Alfaro M., et al. Engraftment Syndrome during Autologous Stem Cell Transplant in Hodgkin Lymphoma Patients Treated with Checkpoint Inhibitors: A Multi-Center Retrospective Analysis. Blood 2023; 142: 3603.



Şekil 1. Nötrofil engraftmanı ile semptomların başlangıç zamanı keşişmesi

■ Lenfoma

P-57

Referans Numarası: 139

NİVOLUMAB İLE KURTARMA TEDAVİSİ ALAN HODGKİN LENFOMA TANILI HASTADA ENGRAFTMAN SENDROMU

Esra Terzi Demirsoy, Sevd Yazıcı Şahin, Pınar Tarkun, Özgür Mehtap, Ayfer Gedük, Abdullah Hacıhanefioğlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd Hematoloji Bd

Giriş: Engraftman sendromu, otolog ve allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası ateş, ishal, döküntü, akciğerde infiltrasyon ve ödem, kilo artışı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk ile seyreden klinik tablodur.⁽¹⁾ Genellikle nötrofil engraftmanının gerçekleştiği nakil sonrası 96 saat içinde gelişir. Özellikle multipl miyelom hastalarında lenalidomid ve bortezomib gibi immünomodülatör ajanların otolog kök hücre nakli öncesi dönemde kullanılması ile engraftman sendromu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.⁽¹⁾ Lenfoma tanılı hastaların kök hücre nakillerinden sonra çok nadir görülmekteyken, immün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanılmaya başlanması ile görülme sıklığı artmaktadır. Hodgkin Lenfoma (HL)'da PD-L1 yüksek ekspresyonu, relaps refrakter hastalarda immün kontrol noktası inhibitörlerinin (ICI) kullanılmasına yol açmıştır.⁽²⁾ Nivolumab ile kurtarma tedavisi alan HL tanılı hastamızda otolog kök hücre nakli sonrası gözlemlediğimiz engraftman sendromu deneyimimizi paylaşmayı amaçladık.



Resim 1. Kaşıntılı yaygın eritemli papül ve plaklar, kserozis, yer yer deskuamasyon alanları görülmektedir.

■ Multipl Myelom

P-58

Referans Numarası: 144

ÜÇ VAKA EŞLİĞİNDE İDAME TALİDOMİDİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

Merve Ecem Erdoğan Yön, Funda Ceran, Gülsüm Özet, Simten Dağdaş

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: MM kronik, nükleuslerle seyreden en sık görülen hematolojik malignitelerden biridir. OKHN halen sağkalım üzerine olumlu etkisini sürdüren en önemli tedavi modalitesidir. Güncel kılavuzlar ışığında OKHN sonrası idame tedavi rutin olarak yapılmaktadır. Biz de merkezimizde idame talidomid tedavisi alan üç vaka eşliğinde bu ilacın idame kullanımına tekrar değinmek istedik.

Vaka 1: 56 yaşında erkek hasta 2015 yılında Ig G kappa multiple myelom (MM) ISS: 1 DS: 3A tanısı alıp o dönem şartlarında 2 kür VAD sonrası PR, 5 kür VCD sonrası VGPR yanıtla 07.2016'da melfalan 200 mg/m² ile otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılan hastaya nakil sonrası 6.ayda PR yanıtla iken Talidomid 50mg/gün ve asetil salisilik asit (ASA) 1x100 mg başlandı. Takibi boyunca herhangi bir yan etki izlenmedi. Talidomid tedavisinin 1. yılında VGPR yanıt elde edilen hasta 3 yıl VGPR, sonraki 3 yıl PR yanıt ile izlenmiş ve 07.2023'de biyokimyasal progresyon ile Vd tedavisi verilerek ikinci OKHN'e taşınmıştır. Biyokimyasal nüskteki ISS:1 R-ISS:1 olarak saptandı. 09.2024'de ikinci OKHN yapılan hasta halen lenalidomid idame altında PR ile izlenmektedir.

Vaka 2: 55 yaşında erkek hasta 2015 yılında lambda hafif zincir MM ISS: 1 , DS:3B , del17p pozitifliği olan hasta 4 kür VCD sonrası PR, 4 kür VRD sonrası VGPR ile 10.2016'da melfalan 200 mg/m² ile OKHN yapılan hasta nakil sonrası lenalidomid idameyi pansitopeni ve sık enfeksiyonlar nedeniyle tolere edemedi ve 03.2017'de talidomid 50 mg/gün ve ASA 1X100 mg başlandı. Talidomid 2.yılda CR yanıt elde edilen hasta 09.2021 yılına kadar remisyonda izlendi. Takipte tromboembolik olay veya nöropatik yakınma olmayan hasta 09.2021'de aşkar nüks oldu. İkinci OKHN kabul etmedi ve 21 kür DVd ile PR ile izlendi. 10.2023'de ikinci aşkar nüksü olan hasta sosyal problemleri nedeniyle Pd aldı. Pd ile biyokimyasal progresyonu olan hasta KRd kabul etmeyip, 01.2025'de hastalık progresyonu ile exitus oldu.

Vaka 3: 35 yaşında erkek hasta 2009 yılında IgG kappa MM, o dönemde genetik olanaksızlık nedeniyle bu hastaya bakılamamış olup 3 kür VAD sonrası progresif hastalık 6 kür Vd sonrası PR ile 12.2009'da melfalan 200 mg/m² ile OKHN yapıldı. Nakil sonrası 6.ayda PR ile talidomid 50 mg/gün ve ASA 1X100 mg başlandı. PR ile izlenen hastada 4.yılda CR yanıtı ulaşıldı. Halen talidomid 50 mg /gün dozda kullanımı devam eden hasta CR ile izlemine devam edilmektedir.

Tartışma: Paylaştığımız 3 vakada o zamanki şartlarda idame tedavi rutin olarak uygulanmamaktaydı. Yapılan faz 3 bir çalışmada talidomid deksametazon idamesi ile gözlem kolu karşılaştırıldı ve OS üzerine anlamlı fark saptanmadı. Aynı çalışmada myelom ilişkili PFS ise talidomid kolunda

daha yüksek saptandı. ² Myeloma IX çalışmasında ise özellikle genetik iyi prognozlu hastalarda PFS avantajı gösterildi.³ Bizim hastalarımızda ise sırasıyla 7, 4 ve 15 yıllık PFS sağlanmış olup günümüzde güncel tedavi seçeneklerinin fazlalığı ile kullanımı neredeyse unutulmuş talidomidin düşük riskli hastalarda olduğu kadar, bir hastamızda da olduğu gibi yüksek riskli hastalarda bile düşük dozlarla yan etki oluşturmadan uzun süreli sağkalıma katkı sağlayabileceği görüldü. Bu vakalarda da görüldüğü gibi Talidomid ile en derin yanıtı ulaşmak uzun süre alabileceğinden tedavi değişimi için hızlı karar verilmemesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Thalidomide maintenance, Multiple Myeloma

Kaynaklar

1. Lipe, B., Vukas, R., & Mikhael, J. (2016). The role of maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, 6(10), e485. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.89>
2. A. Keith Stewart, Suzanne Trudel, Nizar J. Bahlis, Darrell White, Waleed Sabry, Andrew Belch, Tony Reiman, Jean Roy, Chaim Shustik, Michael J. Kovacs, Morel Rubinger, Guy Cantin, Kevin Song, Kirsty A. Tompkins, Deb C. Marcellus, Martha Q. Lacy, Jonathan Sussman, Donna Reece, Michael Brundage, Erica L. Harnett, Lois Shepherd, Judy-Anne W. Chapman, Ralph M. Meyer; A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood* 2013; 121 (9): 1517–1523. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-451872>
3. Gareth J. Morgan, Walter M. Gregory, Faith E. Davies, Sue E. Bell, Alexander J. Szubert, Julia M. Brown, Nuria N. Coy, Gordon Cook, Nigel H. Russell, Claudius Rudin, Huw Roddie, Mark T. Drayson, Roger G. Owen, Fiona M. Ross, Graham H. Jackson, J. Anthony Child, on behalf of the National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group; The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood* 2012; 119 (1): 7–15. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-357038>

■ Akut Lösemi

P-59

Referans Numarası: 26

İKİ SIRA ALLOJENİK NAKİL SONRASI EKSTRAMEDÜLLER RELAPS GELİŞEN AKUT MYELOİD LÖSEMİ HASTASINDA AZASİTİDİN VE VENETOKLAKS DENEYİMİ OLGUSU

Ömer Şeker, Merve Kaka, Osman Can Öztürk, Berrak Çağla Şenol Arslan, İnci Alacacuoğlu, Güner Hayri Özsan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

18 yaşında erkek hasta bilinen komorbid hastalığı yok. Aralık 2018'de (12 yaşında iken) tarihinde solunum sıkıntısı nedeni ile yönlendirilen hastanın; Bilgisayarlı tomografisinde: "Ön ve üst mediasteni ve her iki hiler bölgeyi dolduran, trakea ve ana vasküler yapıları saran kitlesel lezyon" saptanmış ve tam kan sayımında lökosit: 149.800/ml görülmesi nedeniyle yapılan periferik yaymasında yaygın blast görülen hastanın kemik iliği akım sitometride; CD 45:%100, CD34:%98, CD38:%86, CD7:%97, CD33:%99, HLA DR:%82, CD15:%58 CD117:%71 olarak sonuçlanmış. NPM-1 ve FLT-3 mutasyonu saptanmamış, Konvansiyonel sitogenetik FISH AML/MDS ilişkili genetik anomali saptanmadı. Hasta AML M0 (morfolojik değerlendirme) olarak değerlendirilmiş.

AML-M0 tanısıyla AIE (SİTARABİN+İDARUBİSİN+ETOPOSİD) ve HAM (YÜKSEK DOZ SİTARABİN+MİTOKSANTRON) sonrası kemik iliği remisyonu değerlendirilmiş; mediasten kitlesinde %50 regresyon saptanmış. Konsolidasyon tedavisi olarak; MİTO-FLA (MİTOKSANTRON, FLUDARABİN, SİTARABİN) ve FLA (FLUDARABİN, SİTARABİN) almış.

Haziran 2019 tarihinde HLA tam uyumlu erkek kardeşinden busulfan +siklofosfamid + melfalan hazırlık rejimi ile kemik iliği ürünü kullanılarak kök hücre nakli yapılmış, izlemde kemik iliği remisyonunda ve donör kimerizmi %100 olarak izlenmiş.

Mart 2023 tarihinde göğüs çevresinde basmakla solan makülopapüller lezyonlar gelişmiş. Lezyondan yapılan cilt biyopsi patoloji sonucu lösemik infiltrasyonla uyumlu görüldü (CD34+, CKİT+, CD33 +, CD45 fokal pozitif, MPO). Toraks BT mediasten kitlesinde progresyon (1,8x5,4 cm), sağ akciğer en kalın yerinde 3 cm kalınlığa ulaşan pleural efüzyon, primer hastalık progresyonu olarak düşünülmüş. 07.03.23 tarihli kemik iliği aspirasyonunda üç seri her evrede görüldü; blast oranı <%5 görülmesi üzerine allojenik kök hücre nakli sonrası ekstramedüller relaps AML olarak değerlendirilmiş.

Hastaya FLA (FLUDARABİN, SİTARABİN) ve MİTO-FLA (MİTOKSANTRON+FLUDARABİN+SİTARABİN) verilmiş ve yanıt değerlendirmede kemik iliği remisyonunda, MR ve PET BT görüntülemelerinde ise mediastinal lezyonda

belirgin regresyon görülmüş. Hastaya 2. Allojenik nakile kadar köprüleme amaçlı VENETOKLAKS verilmiş.

Birinci nakil sonrası 4. yılda cilt, mediasten ve plevra ektramedüler relapsı gelişen hastaya dış merkezde Temmuz 2023 tarihinde TUM VÜCUT IŞINLAMA (TBI) 12GY/2GY/FX hazırlık rejimi ile akraba dışı kök hücre nakli yapılmış. İkinci AHKN sonrası izlemleri orada gerçekleşen hastanın izleminde kimerizmi %100 donör lehine olduğu sonuçlanmıştır.

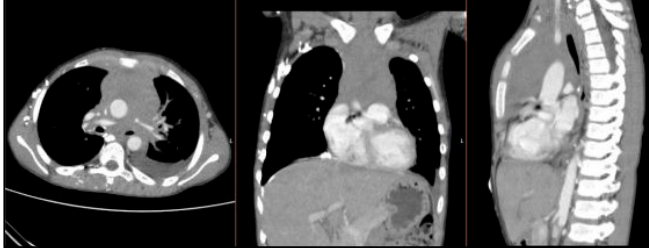
11.10.2024 ateş ve öksürük yakınmaları ile başvuran hastanın toraks kesit- sel görüntülemesinde "sağ akciğerde perikard ile bitişik 80x67x83 mm boyutlarında lezyon" görülmüş ve kitlenin PET BT "SUVmax.7,76" olarak ölçülmüş.

Kitleden yapılan biyopsi sonucunda "diffüz malign tümör infiltrasyonu (lösemi ile uyumlu), CD34:diffüz (+),CD117:diffüz (+),CD33:diffüz (+),CD3:diffüz (+), CD38: (+), CD7:diffüz (+), Ki-67: %90, MPO: (-), Keratin (-), CD20: (-), TDT: (-), Sinaptofizin: (-)" olarak raporlanmıştır. Eş zamanlı yapılan kemik iliği aspirasyonu normal olarak sonuçlandı; kemik iliği biyopsisi hiposellüler ancak remisyonunda olarak raporlandı. Kemik iliği Konvansiyonel sitogenetik FISH AML/MDS ilişkili genetik anomali saptanmadı.

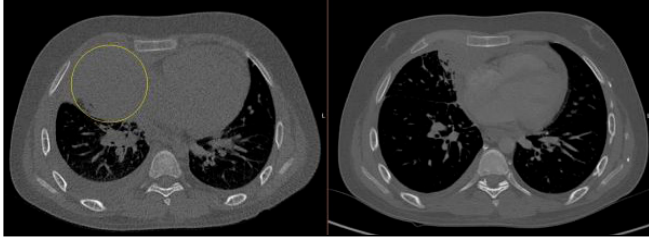
Hasta 18 yaşını doldurmuş olmasından dolayı erişkin hematoloji birimine devredilen hastaya sağlık bakanlığından endikasyon dışı onam alınarak AZASİTİDİN+VENETOKLAKS başlandı. Hastanın mediasten kitlesinden alınan örnekten miyeloid yeni nesil sekanslama çalışıldı ve NRAS mutasyonu (VAF: %41) görüldü. PD-1 ve PDL-1 ile ise spesifik boyama görülmeydi. Tedavinin üçüncü haftasında hastanın öksürüğü tamamen kesildi. İlk kür sonrası radyolojik görüntülemelerde kitlenin boyutlarında belirgin regresyon izlendi. İki kür sonrası PET-BT de tama yakın boyutsal ve metabolik regresyon görüldü. Hastanın eksterne edilip ayakta takip ve tedaviye devam edildi.

Anahtar kelimeler: Allojenik Kök Hücre Nakli, Relaps Ektramedüller Akut Myeloid Lösemi

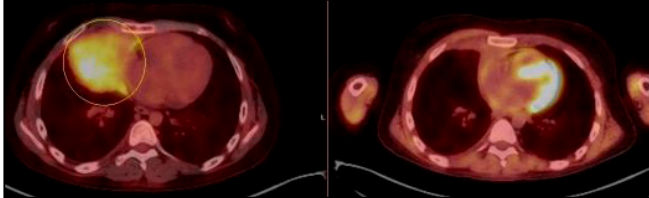
İlk tanı anında mediasten kitlesi



Hastanın 2. allojenik nakil sonrası relapsında toraks görüntülemesi ve 1 kür tedavi sonrası toraks BT



Hastanın 2. allojenik nakil sonrası relapsında toraks görüntülemesi ve 2 kür tedavi sonrası PET-BT



■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-60

Referans Numarası: 158

ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SIKLOSPORİN İLİŞKİLİ POSTERİOR REVERSİBL ENSEFALOPATİ SENDROMU (PRES)

Ulviyya Hasanazade¹, Tarık Onur Tiryaki¹, Elif Aksoy⁴, Mustafa Murat Ozbalak¹, Nigar Aliyeva², Bahar Artım Esen³, Mehmet Barburöğlu², İpek Yonal Hindilerden¹

¹Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

²Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

³Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi Suam Hematoloji Kliniği, Hematoloji Bilim Dalı

⁵Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Bilim Dalı

Giriş: Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES), genellikle transplant hastalarında veya otoimmün hastalıkların tedavisi sırasında ortaya çıkan nadir ama ciddi bir nörolojik komplikasyondur. Siklosporin (CsA), endotelial disfonksiyon ve vazokonstriksiyona yol açarak beyin kan akışının düzensizleşmesine neden olur. Bunun sonucunda vazojenik ödem ve nörolojik semptomlar gelişir. Çoğu hasta, erken müdahale ile tamamen düzelir ancak gecikmiş tanı veya ciddi komplikasyonlar durumunda kalıcı nörolojik sekeller gelişebilir. PRES tanısı erken konan ve erken müdahale ile semptomları hızla gerilen bir olgu sunacağız.

Olgu: 30 yaş kadın hasta, bilinen Membranoz Glomerulonefrit ve Sistemik lupus eritematozus tanıları ile takip edilirken pansitopeni saptanması üzerine yapılan kemik iliği biyopsisinde Aplastik Anemi (AA) tanısı kondu. Hemogramında lökosit 100, nötrofil 10, Hgb 6,5, trombosit 7000 saptanması üzerine ağır AA kabul edilerek 26 aralık 2016'da HLA tam uyumlu 25 yaş erkek kardeşinden allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) yapıldı. Hazırlama rejiminde Siklofosamid 50 mg/kg/gün 4 gün ve ATG-F 35 mg/kg total doz (RIC) kullanıldı. Naklin 21.günde nötrofil, 31.günde trombosit engraftmanı gerçekleşti. Erken dönemde naklin 1.gününde siklofosamid ilişkili miyokardit, 7.günde hiperakut GIS GVHH, Candida koliti (kolon biyopsisi çıkan ve transvers kolonda kript tabanlarında apoptoz, erozyon alanlarında PAS-Grocott pozitif mantar hif sporları), 34.günde CMV viremi ile komplike oldu. Naklin 90.gününde bulantı, kusma şikayetleri oral siklosporini tolere edememesine bağlandı, IV siklosporine geçilerek interne edildi. 98.günde bilateral ani görme kaybı, baş ağrısı nedeni yapılan göz muayenesinde görme alanında periferik görme kaybı saptandı. Laboratuvar bulgularında CsA düzeyi normal, Lökosit: 2900; Nötrofil: 2400;

Hemoglobin: 9 g/dl, trombosit: 87600, Magnezyum: 0,48, kalsiyum: 8,6 saptandı. Bu süreçte klinik olarak hasta hipertansif seyretti. Çekilen kraniyal MR'da bilateral oksipital lobda sinyal artışı ve vazojenik ödem saptandı, bulgular PRES sendromu ile uyumlu idi. PRES tanısı ile CsA tedavisi kesildi, steroid tedavisi (1 mg/kg/gün) ve MMF 2x1000 mg eklendi.

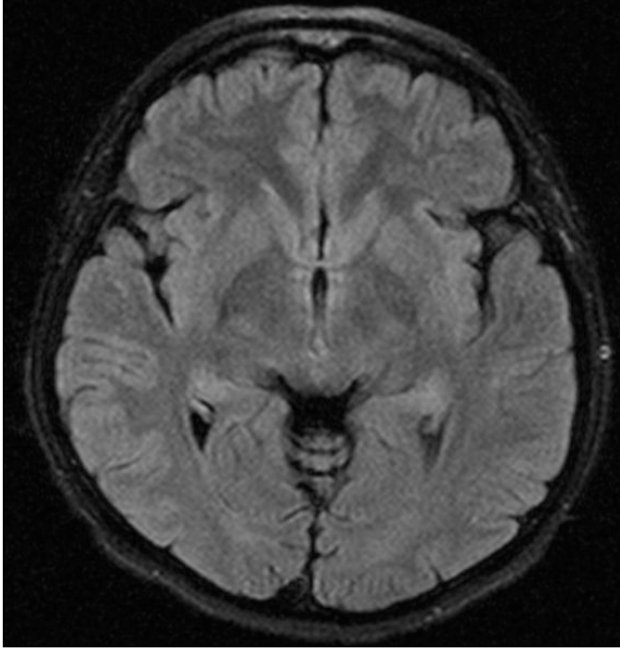
Hipomagnezemi düzeltildi, anti-hipertansif tedavi düzenlendi. 10 saat içinde hastanın bilateral görmesi tam düzeldi, 14 gün sonra çekilen kraniyal MR normal bulgular olarak raporlandı (Şekil). Hasta şu anda naklin 9.yılında tam kimerik olarak nakil poliklinik kontrolüne devam etmektedir.

Tartışma: Olgu sunumumuzda, immünsüpresif tedavi olarak kullandığı CsA sonrasında klinik bulgular ve kraniyal MR bulguları PRES ile uyumlu bulunmuştur. PRES tanısı konulan hastada CsA kesildikten sonra klinik ve radyolojik düzelme sağlanmıştır. Bu olgu, CsA kullanımının PRES gelişiminde etkili olabileceğini ve özellikle risk faktörleri taşıyan hastalarda dikkatli elektrolit takibi ile birlikte yakın klinik izlemin önemini vurgulamaktadır.

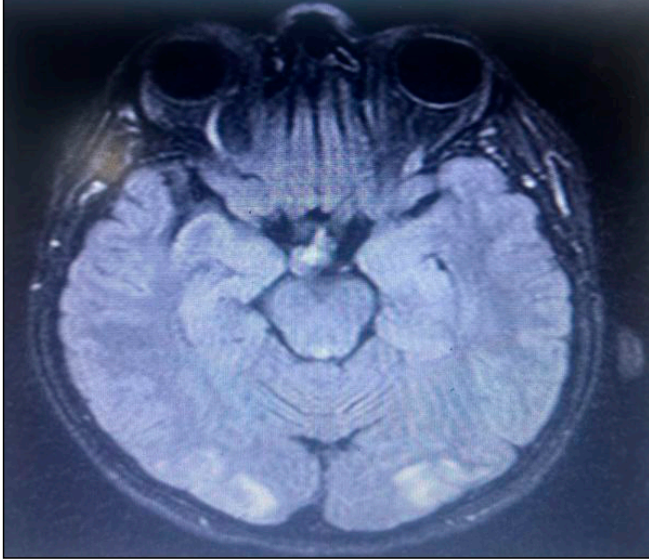
Sonuç: PRES erken tanınması ve hızlı müdahale edilmesi gereken bir klinik tablodur. Çoğu hasta, erken müdahale ile tamamen düzelir, ancak gecikmiş tanı veya ciddi komplikasyonlar durumunda kalıcı nörolojik sekeller bırakabilir.

Anahtar kelimeler: Siklosporin, Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu

20 gün sonra kontrol aksiyel flair kesit



Semptom anında çekilen flair görüntüleme



Olgu: 63 yaşında kadın hasta, 2021'de dispeptik şikayetler, kilo kaybı nedeniyle sigmoid kolonda kitle saptanması üzerine yapılan kısmi ileum rezeksiyonunda Evre IVB Monomorfik epiteliotropik intestinal T hücreli lenfoma (MEITL) tanısı kondu. 6 kür R-CHOP, 2 kür ICE tedavisine dirençli olması üzerine pralatreksat başlanan hasta 6 kür ardından tam yanıtı halde 51 yaş kız kardeşinden AHKHN oldu. Hazırlama rejimi olarak Fludarabin+melfelan (RIC), GVHH profilaksisi CSA-MTX-ATG 5 mg/kg/gün (3 gün) kullanıldı. Kök hücre kaynağı periferik kan (CD34:6x10⁶/kg) idi. Nakil sonrası erken dönemde +1.günde febril nötropeni ve sonrasında uzamış ateş nedeni ampirik geniş antibakteriyel ve antifungal kullanımı ve idrar kültüründe VRE üremesi saptandı. Naklin 8.gününde Hgb:6, nötrofil:100, trombosit:28000, ateş:38.5°C, CRP:100, prokalsitonin:1.57 saptanan hastanın hipoksi (SO₂:%88) gelişmesi üzerine yapılan Toraks HRCT görüntülemesinde santral ve perihiler bölgede buzlu cam dansitesi, interlobüler septal kalınlaşma, minimal pleval efüzyon saptandı. EKO'da özellik saptanmadı. Engraftmandan 3 gün önce klinik+radyolojik sendrom PERDS olarak değerlendirildi. ARDS tablosunda olan hastaya erken dönem vasküler endotelial sendrom ve olası PCP ön tanıları ile 1 mg/kg/gün metilprednizolon+TMP-SMT başlandı Naklin 9.gününde mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu, 11.günde nötrofil engraftmanı gerçekleşti. Yapılan Bronkoalveolar lavajda PCP dahil spesifik ve nonspesifik kültürlerde üreme yoktu. Hastada uzamış mekanik ventilasyon üzerine +15'de trakeostomi açıldı. Yoğun bakım yatış sürecinde BK virus ilişkili hemorajik sistit, naklin 70.gününde kan ve balgam kültüründe Seftazidim-Avibaktam duyarlı Klebsiella bakteriyemisi ve sepsis nedeni vefat etti.

Tartışma: PERDS tablosu, diffüz alveolar hemoraji ve kapiller sızma sendromu ile ayırıcı tanıda bulunan vasküler idiyopatik sendromlardan biridir. PERDS için karakteristik HRCT bulguları arasında diffüz buzlu cam opasiteleri, interlobüler septa kalınlaşması, perihiler veya peribronşiyal konsolidasyon ve pleval efüzyon vardır. Klinik kriterler değişkenlik göstermekle beraber görüntülemelerde yeni gelişen pulmoner opasite, oksijen ihtiyacı gerektiren hipoksi ve enfeksiyöz veya kardiyak yetmezlikle tam olarak açıklanamayan klinik sendromun, engraftmandan 5 gün önce veya 5 gün sonra ortaya çıkması önemlidir.

Sonuç: PERDS acil tanı gerektiren ve erken kortikosteroid başlanmasının (1-2 mg/kg/gün) uygun olduğu bir sendromdur. Bazı olgularda mekanik ventilasyon içeren destek tedavi gerekebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Vasküler endotelial sendrom, Allogeneik nakil

Buzlu cam dansite alanları



■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-61

Referans Numarası: 160

ALLOGENEİK NAKİL SONRASI NADİR GÖRÜLEN VASKÜLER ENDOTELYAL SENDROM: PERİENGRAFTMAN DİSTRES SENDROMU (PERDS)

Ulviyya Hasanzade¹, Yunus Çatma¹, Elif Aksoy², Tarık Onur Tiryaki¹, Celal Caner Ercan³, Mustafa Nuri Yenerel¹, İpek Yonal Hindilerden¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi Suam Hematoloji Kliniği

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası Periengraftman Distres Sendromu (PERDS) genellikle ilk 30 günde ortaya çıkan non-infeksiyöz bir solunum yetmezliği sendromudur. Literatürde AKHNN sonrası görülme olasılığı %2-5 civarındadır. Engraftman döneminde akciğerlere nötrofil akışı sonucunda ortaya çıkan proinflamatuar sitokin salınım sendromu olarak kabul edilmektedir. Özellikle IL-6, TNF-α ve diğer proinflamatuar sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

İnterlobüler septom kalınlaşmalar



■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-62

Referans Numarası: 18

ERGENLERDE KRONİK GRAFT VERSUS HOST İLE İLİŞKİLİ HEMATOKOLPOS: OLGU SUNUMU

Sevil Celilova¹, Sona Asgerova², Orhan Gürsel³

¹Yeni Klinika-sana Klinik Hospital, Kemik İliği Nakli Merkezi, Bakü, Azerbaycan.

²St Med Merkezi, Bakü, Azerbaycan.

³Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.

Giriş: Graft-versus-host hastalığı (GVHD), allojenik hematopoetik hücre naklinin (HCT) en önemli komplikasyonlarından biridir. GVHD, akut ve kronik formlarda görülür. Genital KGVHD, hâlâ yeterince tanınmayan bir varyant olarak kalmaktadır. Hematokolpos, adet kanının dışarı atılmayıp vajina içinde birikmesiyle karakterize nadir bir patolojik durumdur. Bu durum, serviks dış ağzının tamamen tıkanmış ciddi servikal stenoz dahil olmak üzere çeşitli üterovajinal patolojilerden kaynaklanabilir. Bu olgu sunumunda, çocukluk veya ergenliğin geç döneminde yapılan kemik iliği nakli sonrası gelişen GVHD'ye bağlı ciddi servikal stenoz nedeniyle ortaya çıkan hematokolpos vakasını sunuyoruz.

Olgu Sunumu: 11 yaşındaki kız çocuğuna yüksek riskli ve erken relapslı T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL, HR) tanısı kondu. Bu nedenle Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kemik İliği Nakil Ünitesinde, tam uyumlu, akraba dışı bir donörden kemik iliği nakli yapıldı. Hazırlık rejimi, total vücut ışınlaması içermeyen treosulfan ve siklofosfamid kombinasyonundan oluşuyordu. Treosulfan, 3 gün boyunca günde bir kez intravenöz yolla 42 g/m² (14 g/m²/gün, gün -6, -5, -4) dozunda, siklofosfamid ise 2 gün boyunca günde bir kez intravenöz yolla 120 mg/kg (60 mg/kg/gün, gün -3, -2) dozunda uygulandı. Nakil edilen ortalama CD34 hücre sayısı 10,66 x 10⁶/kg, CD3+ hücre sayısı 3,11 x 10⁸/kg, CD19+ hücre sayısı ise 8,53 x 10⁷/kg idi. GVHD profilaksisi olarak siklosporin ve metotreksat verildi. Nötrofil tutunması (engraftment) 21. günde, trombosit tutunması ise 14. günde gözlemlendi. Nakilden üç hafta sonra hastada Grade III deri ve bağırsak GVHD gelişti ve steroid tedavisine başlandı. Steroid dozu 2 mg/kg/gün olarak verildiği sürece semptomları nispeten azaldı. Nakil sonrası 5. ayda hasta öksürük, solunum sıkıntısı, pnömoni ve özellikle sabahları koyu renkli balgam çıkarma şikayetleriyle başvurdu. Günün geri kalanında ise kuru öksürüğü devam ediyordu. Nakilden sonraki +167. günde yapılan göğüs BT sonucu "Bronşiolitis obliterans" tespit edildi ve hasta göğüs hastalıkları servisine yatırılarak 7 doz puls steroid (30 mg/kg/gün x 3) tedavisi başlandı. Daha sonra hasta taburcu edilerek ayda bir kez puls steroid tedavisine devam edildi. Ekim 2023'ten itibaren hastanın tedavisi Azerbaycan'da devam etti. Nakilden sonraki +395. günde hasta, şiddetli alt karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Acil ultrason muayenesinde kanla dolu bir kist tespit edildi ve ardından manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. MRG sonucu (Şekil 1), hematokolpos lehine değerlendirildi (imperforate hymen veya transvers vajinal septum?). Çocuk cerrahi ve jinekolog tarafından yapılan değerlendirmede, hastanın kızlık zarının tamamen normal yapıda olduğu ancak uterusun daraldığı ve serviks dış açıklığının tamamen kapalı olduğu tespit edildi. Bu nedenle hasta cerrahi müdahale amacıyla hastaneye yatırıldı. Şu anda hastanın genel durumu stabildir ve menstrual siklusu başlamıştır (Şekil 2). Nakilden sonraki +425. günde hastanın genel sağlık durumu iyidir ve %100 kimerizm takibi devam etmektedir.

Sonuç: Sonuç olarak, hematokolpos, tedavi edilmezse ciddi komplikasyonlara yol açabilecek önemli bir durumdur. Akut semptomları hafifletmek, komplikasyonları önlemek ve normal adet fonksiyonunu geri kazandırmak için hızlı tanı ve tedavi şarttır. Bu tür nadir durumları teşhis edebilmek için yüksek bir şüphe düzeyi gereklidir. Genital semptomlar, hastalar tarafından rutin takipler sırasında her zaman dile getirilmeyebilir. Bununla birlikte, servikal tıkanıklık nedeniyle tam bir obliterasyon meydana geldiğinde semptomlar akut olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle, kemik iliği nakli ile ilgilenen tüm hekimler, GVHD'nin genital bölgedeki olası etkilerini bilmeli, bu semptomları sorgulamalı ve komplikasyonların yönetimi konusunda bilgi sahibi olmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği, transplantasyon, komplikasyon, hematokolpos

Kaynaklar

1. Hannah Choe 1, James L M Ferrara 2. New therapeutic targets and biomarkers for acute graft-versus-host disease (GVHD). Epub 2021.
2. Robert Zeiser 1, Takanori Teshima 2. Nonclassical manifestations of acute GVHD Blood. 2021.
3. Betty K Hamilton et al. Updates in chronic graft-versus-host disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021.
4. B K Hamilton 1, O Goje 2, B N Savani 3. Clinical management of genital chronic GVHD. Bone Marrow Transplant. 2017.
5. İris Santos Silva 1, Renata Martello 1, António Mendes 1, Albertino Chaves 2. Urinary Retention Due to Hematokolpos. Acta Med Port. 2021.
6. Attilio Di Spiezio Sardo et al. The Invisible External Cervical Os. Tips and Tricks to Overcome this Challenge during In-Office Hysteroscopy. J Minim Invasive Gynecol. 2021.
7. Pavlína Hobzová et al. doi: 10.48095/cccg2022350. Distal vaginal agenesis and differential diagnosis of other causes of hematokolpos. Ceska Gynekol. 2022.
8. G Marino et al. Hematokolpos due to imperforate hymen: a case report and literature systematic review. Int Urogynecol J. 2023.
9. El Moussaoui Kamal et al. Management of a transverse vaginal septum complicated with hematokolpos in an adolescent girl: Case report. Int J Surg Case Rep. 2020.

Hematokolposun MRT ile tanısı.



Cerrahi girişim sonrası görüntü.



■ Lenfoma

P-63

Referans Numarası: 27

OTOLOG NAKİL SONRASI 3.YILDA AKUT MYELOİD LÖSEMI GELİŞEN T HÜCRELİ LENFOMA VAKASI

Fatma Esen Karakuş, Muzaffer Keklik

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kemik İliği Nakli Ünitesi

Giriş: Periferik T hücreli lenfomalar (PTHL) hem biyolojik hem de klinik olarak heterojen lenfomalar olup, tüm dünyadaki lenfomaların %10-15'ini oluştururlar(1). Başka şekilde sınıflandırılmamış Periferik T-hücreli lenfomalar, PTHLların en sık tipidir. Bütün dünyadaki PTHL'nin %26'sını oluşturur(2). Klinik olarak agresif seyreder.Bu grup hastalar için ideal tedavi şemaları belirlenmemiştir.Bu nedenle CHOP rejimi ile kombine edilen etoposid ,alemtuzumab,denileukin, bortezomib gibi ajanların kullanıldığı tedaviler mevcuttur.Yüksek riskli hastalarda birinci basamak tedavide olog kök hücre nakli ve nüks /tedavi yanıtı olgularında ise uygun hastalarda allojenik kök hücre nakli düşünülebilir(2).

Amaç: Bu olguda ,T hücreli lenfoma tanılı hastaya 4 kür CHOEP KT+2 kür ICE KT sonrası BEAM protokolü ile OKİT yapılmıştır. OKİT sonrası rezidüel alana planlanan RTsonrası tam yanıt elde edilmiştir.Ancak Ototolog nakil-den 3yıl sonra, hastada Akut Myeloid Lösemi gelişmiştir.İlk ortaya çıkan cilt bulguları,T hücreli lenfomanın kutanöz tutulumu ile primer hastalık nüksünü düşündürmüştü, cilt biyopsi ile patolojik tanı koyulamamış ve yapılan kemik iliği biyopsisi ile hastanın akut myeloid lösemi olduğu görülmüştür.T hücreli lenfoma sonrasında hastalarda 'nüks dışında' seconder myeloid lösemi gelişebileceği de akılda tutulmalıdır.

Olgu: 55 yaş kadın hastanın 18/09/2020'de sağ boyunda şişlik ve ciltte sağ boyundan memeye doğru uzanan, geniş eritemli plak ve vücutta da benzer plaklar görülmesi üzerine boyundaki plaktan alınan cilt biyopsi: non spesifik peri vasküler dermatit olarak raporlanmış. Sağ servikal lenf nodundan yapılan biyopsi: T LENFOMA CD30+, ALK-, Ki67: %30-40. Kemik iliği biyopsi: normoselüler, t hücreli lenfoma ilişkili hücre grubuna rastlanmadı. Pet ct: primer hastalığın nodal ve extranodal tutulumları görülmüş. PTHL tanısı ile hastaya 4 kür CHOEP K T verildi. Kontrol pet ct.de tam metabolik yanıt görüldü. Hastaya 2 kür ICE KT sonrası kök hücre mobilizasyonu ve devamında 8/2021'de merkezimizde OKİT yapıldı. Okit 2.ay kontrol PET CT: sağ skm kasi üzerinde 20*16 mm boyutunda (deauville 3) lezyon görüldü. Mevcut alana toplam 17*180 cGy RT verildi. Sonrasında tam remisyona giren hasta 3 aylık kontroller ile takip edildi. Okit 3.yılında 8/2024 tarihinde hasta yüzünde yaygın eritemli papüller gelişti ve eş zamanlı trombositopeni görüldü. T lenfoma cilt tutulumu nüks? vaskülit? kaposi? ön tanıları ile cilt biyopsi yapıldı. 29/8 2024 Cilt biyopsi: belirgin perivasküler lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu, normal deri biyopsi olarak raporlandı. Dermatoloji önerisi ile metilprednizolon 60mg başlandı. 10/9/2024 kemik iliği biyopsi: cd34+, cd117+, tdt+cd2-pax5- mix fenotipik lösemi (t/myeloid lösemi?) olarak raporlandı. 10/9/2024 kemik iliği flowsitometri: totalin %42 oranında myeloid karakterli blastik hücre grubu, AML ile uyumlu olarak raporlandı. ALL/AML genetik profilinde p190(-), p210(-), t(15:17)(-), t(8:21)(-), NPM1(-), inv16(-) görüldü. Tedavi için yatırılan hasta nötropenik ateş sonrası hipotansif seyretti. Kan kx: kp+ üremesi ve takipte AC mantar enfeksiyonu görüldü. Uygun antibiyotik ve antifungal tedaviler altında genel durumu düzelmeyen hasta sepsis nedeniyle 14.12.2024 tarihinde exitus oldu.

Sonuç: Bu olguda Thücreli lenfomalı, Okit sonrası tam yanıtı hastada 3.yılda seconder myeloid lösemi gelişmiştir. Genellikle lenfoid bir malignansiden sonra lenfoid bir nüks beklenebilirken, bizim hastamızda myeloid bir malignensi geliştiği görülmüştür. Periferik T hücreli lenfomalar, karmaşık bir grup olduğundan; ilk tanıda sınıflandırmaların hassasiyetle yapılması, genetik ve prognostik risk faktörlerinin titizlikle değerlendirilmesi ile hastaya en uygun tedavi protokolünün belirlenmesi önemlidir. Takiplerde ortaya çıkabilecek nüksler kadar seconder malignansiler de akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: T hücreli lenfoma, okit, myeloid malignensi

Kaynaklar

1. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood. 1997;89:3909-18.
2. Periferik T Hücreli Lenfoma (NOS), Türk Hematoloji Derneği 2013: 3.2

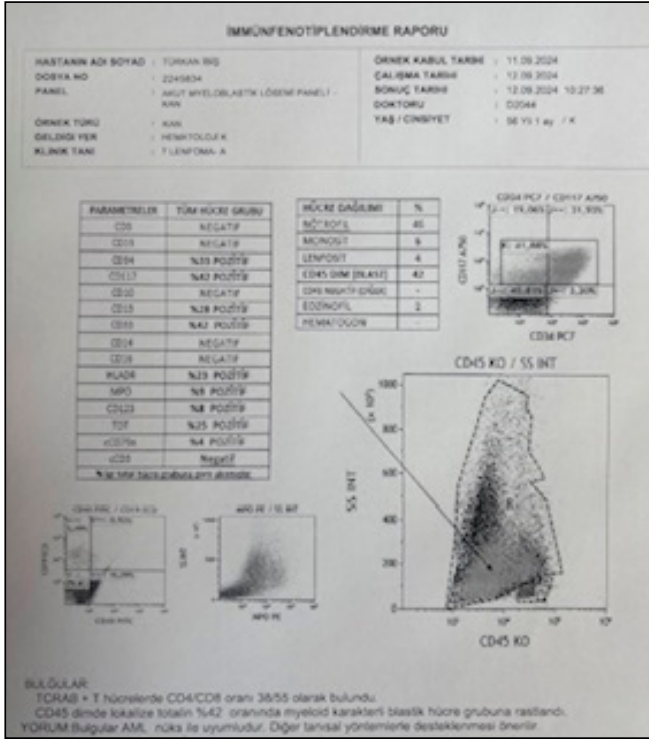
Nüks hastanın cilt görüntüsü



Nüks hastanın cilt görüntüsü



AML, flowsitometrik tanı



■ Akut Lösemi

P-64

Referans Numarası: 135

ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN NADİR BİR KOMPLİKASYONU; KÖTÜ GRAFT FONKSİYONU

Buğra Sağlam¹, Ali Eser¹, İlhami Kiki²

¹Medicalpoint Gaziantep Hastanesi

²Ezrurum Atatürk Üniversitesi

Giriş: Allojeneik kök hücre nakli hematolojik malignitelerin özellikle de lösemilerin en önemli ve etkin tedavi seçeneği olarak önemini arttırarak devam etmektedir. Kötü Graft Fonksiyonu (KGF) tam kimerizm varlığında birden fazla seride gelişen sitopeniler olarak tanımlanmaktadır ve birçok neden ile karşımıza çıkabilen ciddi bir komplikasyondur. Başlıca nedenleri arasında; sitomegalovirüs reaktivasyonu ve graft-versus-host hastalığı gibi alloimmünite aktivasyonuna neden olan faktörler yer almaktadır. KGF'un patofizyolojisi, kök hücre kompartmanının sayısı veya üretkenliğiyle ilgili işlev bozukluğu, mezenkimal stromal hücreler ve endotelial hücreler gibi kemik iliği mikroçevre bileşenlerinde kusurlar veya alloSCT sonrası hematopoetin immünolojik baskılanması olarak açıklanabilmektedir.

Vaka sunumu: 34 yaş bilinen ek hastalığı olmayan ve başlayan halsizlik yorgunluk şikayetleri sonrasında başvurduğu merkezde lenfosit hakimiyeti olan lökositoz tablosu (tablo-1) saptanması sonrasında tarafımızca yapılan değerlendirmede 22/07/2023 tarihinde T-ALL tanısı almış olan ve CALGB indüksiyon ve konsolidasyon tedavisi başlanmış sonrasında tam remisyon altındayken 10/10 tam uyumlu kardeş donörden 27/11/2023 tarihinde TBI-Cy rejimi ile allojeneik kök hücre nakli uygulanan hastanın +13. günde trombosit ve +17. günde nötrofil engraftmanı sağlandı. Nakil sürecinde ciddi komplikasyon yaşanmayan hasta +21. günde taburculuğu sağlandı. +30. gün kemik iliğinden alınan kimerizm %95,8 olarak saptanan hastanın takiplerine devam edildi. Nakil 5. ayında sitopeniler gelişmeye başlayan hastanın yapılan değerlendirmesinde viral etyolojik nedenler saptanmadı. İlaç ilişkili olabileceği düşünüldükçe kesildi buna karşın mayıs 2024'de sitopenilerinin derinleşmesi sonrasında kimerizm testi tekrarlandı ve kemik iliği biyopsisi uygulandı. Kemik iliği asp ve biyopsisi %90 blastik hücre infiltrasyonu ve nüx T-ALL olarak sonuçlandı hastaya semptomları ve sitopenileri kontrol altına almak amacıyla haftalık vinkristin-prednizolon tedavisi ve eş zamanlı g-CSF tedavisi başlandı. Hastanın kimerizm sonucuna göre de tedavi planı yapılması planlandı. 2 haftalık tedavi uygulaması sonrasında blastları periferden tamamen silinen ve g-CSF uygulaması haftalık olarak devam edildi. Bu dönemde kimerizm kaybı saptanmayan hastanın mevcut tablosu KGF uyumlu olabileceği

düşünüldükçe yakın takip edilmesi planlandı. 2. Ayın sonunda büyüme faktörü ihtiyacı da kalmayan hastanın g-CSF uygulaması sonlandırılarak takip edilmeye başlandı. Mevcut halde kasım 2024'de yapılan periferik kandan kimerizm çalışmasında %99,8 kimerizm sağlanmış olan hastanın sitopenileri olmadan takip edilmektedir,

Tartışma: KGF allojeneik kök hücre nakli sonrası tam donör kimerizminin kanıtlanmasına rağmen devam eden sitopenilerin klinik sendromudur. Bu durum, donör kimerizminin kaybıyla kendini gösteren alıcı immün-etken mekanizmalarının devam etmesi nedeniyle greft reddine bağlı greft yetmezliğinin aksine bir durumdur. KGF insidansı %5 ile %27 olarak belirtilmektedir. PGF'nin klinik seyri spontan iyileşmeden sitopeni komplikasyonları nedeniyle ölüme kadar değişmekte ve bu nedenle tedavi eden klinisyenler için bir zorluk teşkil etmektedir. KGF ile ilişkili risk faktörleri yayınlarda arasında farklılık gösterse de, yaş, sitomegalovirüs (CMV) viremisi, hiperferritinemi, ABO uyumsuzluğu, erken yoğun bakım ünitesine kabul, kan kültürü pozitifliği, kardeş olmayan donör ve graft-versus-host hastalığı (GVHD) gibi risk faktörleri alloimmünitenin güçlenmesi ile ilişkilidir. KGF'den kaynaklanan kötü klinik sonuçlara sahip risk altındaki bir popülasyonu tanımlamak, erken müdahaleyi kolaylaştırmak ve kemik iliği sitopenilerinden iyileşmeyi hızlandırmak önemli bir hedeftir. CD34-seçilmiş kök hücre uygulamaları, koloni stimule edici faktörler, TPO agonizmi gibi kök hücreye yönelik tedaviler vakamızda olduğu gibi tedavi başarısı elde edilebilmektedir.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, kötü graft fonksiyonu, kimerizm, sitomegalovirüs

Kaynaklar

1. Mattsson, J., Ringdén, O., & Storb, R. (2008). Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, 14(1), 165-170.
2. Olsson, R., Remberger, M., Schaffer, M., Berggren, D. M., Svahn, B. M., Mattsson, J., & Ringden, O. (2013). Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*, 48(4), 537-543.
3. Lee, K. H., Lee, J. H., Choi, S. J., Kim, S., Seol, M., Lee, Y. S., ... & Lee, J. S. (2004). Failure of trilineage blood cell reconstitution after initial neutrophil engraftment in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation—frequency and outcomes. *Bone marrow transplantation*, 33(7), 729-734.
4. Prabakaran, A., Koldej, R., Chee, L., & Ritchie, D. (2022). Clinical features, pathophysiology, and therapy of poor graft function post-allogeneic stem cell transplantation. *Blood Advances*, 6(6), 1947-1959.

wbc	146.92x10 ⁹	ggt	166 U/L
hgb	11,6 g/dl	alp	169 U/L
plt	47 x 10 ⁹	ldh	2845 U/L
neu	2,52 <10 ⁹	kre	1,06 mg/dl
lym	125,24 x10 ⁹	crp	29,21 mg/L
ast	91	alt	126

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-65

Referans Numarası: 147

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇ NÜKS İNTRAKRANİYAL MYELOİD SARKOM İLE PREZENTE OLAN AKUT MİELOİD LÖSEMİ OLGUSU

Turhan Köksal, Ebru Sinem Bilgin, Nergiz Erkut, Özlen Balta, Mehmet Sönmez

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon

Akut myeloid lösemi (AML) myeloid blastların periferik kan, kemik iliği ve/veya diğer dokularda klonal ekspansiyonu ile karakterize heterojen hematolojik bir malignitedir. Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi tipidir ve insidansı popülasyonda 3.6/100.000'dir. Tanı anında medyan yaş 68 olup yeni tanı AML olgularının %70'i 55 yaş üzerindedir ve yaş ilerledikçe insidans artar (1).

Miyeloid sarkom (MS) granülositik sarkom, kloroma olarak da adlandırılmış olup, immatür granülositik hücrelerin ekstramedüller tümördür, nadir görülen bir durumdur. Çoğunlukla akut myeloid lösemi (AML) ile ilişkilidir ancak nadiren lösemik olmayan hastalarda da görülebilir. Bu nedenle herhangi bir atipik hücresel infiltratın ayırıcı tanısı olarak düşünülmelidir. Herhangi bir yerde ortaya çıkabilir ve farklı klinik tablolara yol açabilir. Akut myeloid lösemi hastalarında görülme sıklığı %3 ile 9 arasında değişmektedir. Blast nöral adezyon molekülü olan CD56 patogeneizde rol oynamaktadır (2). En yaygın olarak ifade edilen belirteç CD68-KP1 ve MPO

(miyeloperooksidaz) dır. Tanıda bilgisayarlı tomografi (merkezi sinir sistemi tutulumunda MRG ilk tercih) görüntüleme çalışmaları yanı sıra immünohistokimya, immünohistokimya, sitogenetik ve moleküler çalışmalar kullanılır. En sık bildirilen bölgeler lenf düğümleri, deri, yumuşak dokular, kemik, testisler, gastrointestinal sistem ve peritondur. Tanı nispeten zordur, klinik ve semptomlara bağlı olarak MS akıld tutulmalıdır.

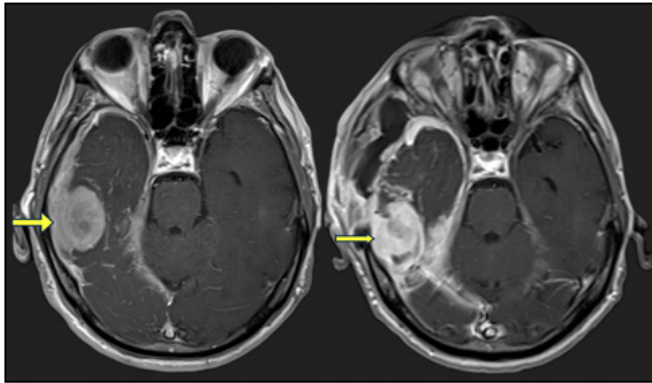
Olgu: Haziran 2022'de akut miyeloid lösemi tanısı alan 55 yaşında erkek hasta, remisyona induksiyonu (3+7) ve yüksek doz sitarabin (3 kür konsolidasyon) tedavisi aldı. Sitogenetik ve moleküler incelemede FLT-3 pozitifliği mevcut idi. Hastaya Mayıs 2023 tarihinde kardeş donörden allojenik kök hücre nakli yapıldı. Takiplerinde remisyonda seyreden hastada baş ağrısı nedeni ile yapılan MRG görüntülemesinde sağ temporal 4 cm kitle tespit edildi (menenjiom?) (Resim-1). Opere edilen hastanın patoloji sonucu miyeloid sarkom olarak raporlandı. (Tablo-1) Radyasyon onkoloji değerlendirilmesi sonucu kranial radyoterapi planlandı. Hastaya radyoterapi sonrası sistemik tedavi planlandı.

Sonuç: Literatürde farklı yöntemler ile yapılan 678 miyeloid sarkom hastasının dahil olduğu 13 farklı çalışmada 86 hastada (%13) santral sinir sistemi tutulumu tespit edilmiştir. Santral sinir sistemi tutulumlu 12 miyeloid sarkom vaka serisinden oluşan bir çalışmada hastaların 7'sinde (%58) akut miyeloid lösemi, 1 hastada kronik miyeloid lösemi, 1 hastada polistemia vera, 2 hastada miyelodisplastik sendrom tanısı mevcut olup, 1 hastada hematolojik tanı saptanmamıştır (4). Yine bu çalışmada hastaların yarısında (6 hasta) santral sinir sistemi dışında da tutulum mevcut olup, 4 hastada herhangi bir klinik semptom ve bulgu saptanmamıştır. Miyeloid sarkom tanı zorluğu nedeni ile yüksek şüphe ve klinik yaklaşım gerektirmektedir. Akut miyeloid lösemi ve diğer hematolojik neoplazmlı hastaların takibinde nadir olarak miyeloid sarkom ve daha da nadir olarak santral sinir sistemi tutulumlu miyeloid sarkom gelişebileceğinden klinik şüphe durumunda uygun görüntüleme yöntemi ve biyopsi yapılarak tanı konulması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Miyeloid sarkom, allojenik nakil

Kaynaklar

1. Akut Lösemiler Ulusal Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018.
2. L.Max Almond , Maria Charalampakis , SamuelJ. Ford , David Gourevitch , Anant Desai Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment, Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia ,Volume 17, Issue 5, May 2017.
3. A.Guermazi, C. Feger, P. Rousselot, M. Merad, N. Benchaib, P. Bourrier, X. Mariette, J. Fria, and E. de Kerviler, Granulocytic Sarcoma (Chloroma): Imaging Findings in Adults and Children , American journal of roentgenology 2022.
4. Iizuka Y, Aiso M, Oshimi K, Kanemaru M, Kawamura M, Takeuchi J, Horikoshi A, Ohshima T, Mizoguchi H, Horie T. Myeloblastoma formation in acute myeloid leukemia. Leuk Res. 1992;16: 665-671.



Resim 1. Hastanın ameliyat öncesi (solda, sarı ok) ve ameliyat sonrası (sağda) T1 sekans beyin diffüzyon MRG görüntüleri

Tablo 1. Patoloji Sonuç
Makroskopi : 4 cm çaplı parçalı, kahverengi doku örneği Sağ temporal bölge beyin eksizyonel biyopsi
Tanı : Miyeloid sarkom
İmmünohistokimya: CD43 (+), CD45 (+), CD33 (+), CD117 (+), LİZOZİM (+/-), MPO fokal (+), CD 68 (+), CD19 fokal (+). KI-67 indeksi %80-90

Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

P-66

Referans Numarası: 110

HEKSOKİNAZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI TRNASFÜZYON BAĞIMLILIĞINDA KÖK HÜCRE NAKLİNİN YERİ

Başak Adaklı Aksoy¹, Tunç Fışgın¹, Chaima Djadi¹, Melek Erdem², Salih Güler³, Ceyhan Bozkurt²

¹Altınbaş Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Ve Kök Hücre Nakil Ünitesi

²İstinye Üniversitesi; Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Ve Kök Hücre Nakil Ünitesi

³İstanbul Aydın Üniversitesi ; Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Ve Kök Hücre Nakil Ünitesi

Heksokinaz eksikliği, HK1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve bozulmuş glikoliz nedeniyle kronik non-sferositik hemolitik anemiye (CNSHA) yol açan son derece nadir bir otozomal resesif bozukluktur. Tam HLA uyumlu bir kardeşten hematopoietik kök hücre nakli (HSC) ile yönetilen transfüzyona bağımlı iki kardeş vakasını sunarak bu öncü terapötik yaklaşımın klinik seyrini, komplikasyonlarını ve sonucunu vurgulamak, yaşamı tehdit eden bu durum için küratif bir tedavi potansiyelini incelemek amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: heksokinaz eksikliği, kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Nakamura M, et al. Role of glycolysis in the function of erythrocytes. Science Direct. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120743223>
2. Shah S, et al. Hereditary nonspherocytic hemolytic anemia and the role of nitric oxide in vascular dysfunction. Blood. 2020;51(5):935-940. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/51/5/935/161012/>

Hereditary-nonspherocytic-hemolytic-anemia-and

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-67

Referans Numarası: 156

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ ERKEN DÖNEMDE KAPİLLER SIZMA SENDROMU OLGUSU

Ulviyya Hasanazade¹, Tuğba Usta Sarı¹, Yunus Çatma¹, Aysel Safaraliyeva², Mete Uçukoğlu², Celal Caner Ercan³, Mustafa Murat Özbalk³, Ipek Yonal Hindilerden¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası kapiller sızma sendromu nadir ancak hayatı tehdit edebilen vasküler endotelial sendromlardan biridir. Kapiller hasarın esas nedeni endotel hasarı olmakla beraber Vasküler geçirgenlik için potansiyel tetikleyiciler artan VEGF ve Angiopoietin-2 düzeyidir.

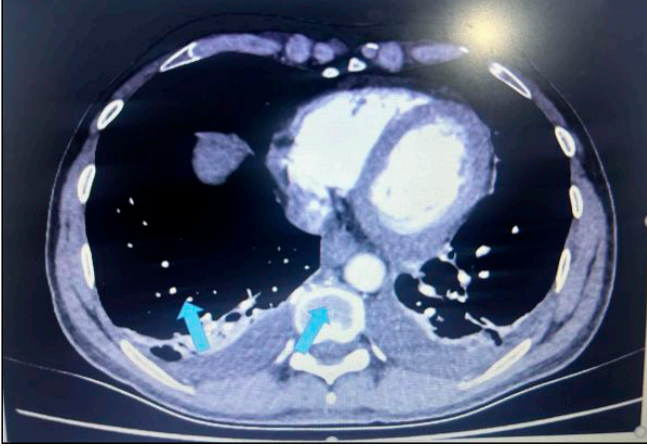
Olgu: 50 yaş erkek hastaya orta riskli AML tanısı ile 3+7 induksiyon, 2 kür IDAC konsolidasyon ardından Aralık 2024'de HLA tam uyumlu 26 yaşında erkek kardeşinden periferik kök hücre kaynaklı AHKHN yapıldı. Hazırlık rejiminde Busulfan-Siklofosamid, GVHH profilaksisi olarak CSA-MTX kullanıldı. Naklin 16.gününde nötrofil, 10.gününde trombosit engraftmanı oldu. Nakil sonrası erken dönemde nötropenik ateş, +17'de CMV viremi, 24.gününde kateter ilişkili infeksiyon ile komplike oldu. Naklin 24.gününde son 24 saat içinde sıvı yüklenmesi ile izah edilemeyen 55 kg'dan 57.6 kg'a artış saptandı (kiloda %4.7'lik artış). 25.günde 24 saat içinde furosemid ampül 3x1 (1 mg/kg/gün) tedavisine yanıtız kilo artışı, hipoksemi (OH SO₂:%82), bilateral solunum seslerinde azalma, pleural efüzyon, görüntülemelerde batında 1 sm serbest sıvı, sağ atrium komşuluğunda 4 mm, sağ ventrikül komşuluğunda 5 mm perikardiyal sıvı, laboratuvar bulgularında hipoalbuminemi saptanması üzerine hastanın mevcut durumu Kapiller sızma sendromu olarak değerlendirildi. Furosemid 1 ampül saatlik infüzyon, human albümin tedavisi başlandı. +27.günde iken hipoksemi devam etmekle beraber CRP: 110, saatlik furosemid infüzyonuna rağmen aldığı-çıkarıldığı dengesi: +1750 cc idi. Tedaviye 1 mg/kg/gün steroid eklendi. Naklin 28.gününde hasta bazal kilosuna döndü, kreatinin 1,8 izlendi (bazal kreatinin: 0,7), 29.günde Spo₂: %95, kreatinin: 2,45; ProBNP: 5087, LDH: 385 saptandı. Günlük izlemlerinde kreatinin 2,8'e kadar yükseldi ve 41.günde diüretik tedavi kesildi. 48.günde kreatinin: 1 mg/dl'e geriledi ve

takiplerinde stabil kaldı. Naklin 1.ay kemik iliği kontrolü remisyonda ve tam kimerik izlendi. +48.günde taburcu edildi. Hasta allogeneik kök hücre naklinin 85.gününde, GVHH bulgusu yok, nakil polikliniğinden takipleri devam etmektedir.

Tartışma/Sonuç: Kapiller sızma sendromunda, endotel bariyerinin hasarı nedeniyle damar geçirgenliği artar ve plazma proteinleri ile sıvılar damar dışına sızar. Bu da hipotansiyon, hipoproteinemi, ödem ve çoklu organ yetmezliği gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. AHKN sonrasında kapiller sızma sendromunda steroid, hemodinamik destek, koloid sıvı, diüretik içeren destek tedavileri önerilmektedir. Kapiller sızma sendromu erken tanınıp agresif yönetilmezse çoklu organ yetmezliği ve yüksek mortalite riski taşır. Özellikle hipovolemi ve pulmoner ödem dikkatle dengelenmelidir.

Anahtar kelimeler: Allogeneik kök hücre nakli, Kapiller sızma sendromu

Bilateral pleval efüzyon



Bilateral atelektaziler, interlobuler septal kalınlaşmalar



■ Multipl Myelom

P-68

Referans Numarası: 96

SFENOKOANAL POLİPTEN PLASMOİTOM: NADİR BİR PATOLOJİNİN GİZEMLİ EVRİMİ

Hamiyet Özkan¹, Mıhrıban Yıldırım², Gülşah Akyol²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Giriş: Multipl myelom (MM) plazma hücrelerinin anormal çoğalmasıyla karakterize bir malignensidir. Genellikle kemik iliğine sınırlı kalmakla birlikte olguların %3'lük kısmında ekstramedüller tutulum olabilmekte ve kemik iliği dışındaki solid tutulum plazmasitom olarak tanımlanmaktadır. Bu lezyonların %90'ı baş ve boyun bölgesinde teşhis edilir. Lokal tedavi etkilidir ve prognoz diğer plazma hücre neoplazmalarından daha iyidir. Bu yazıda daha önce alışılmadık burun pasajı gibi yerlerdeki soliter plasmositom vakasının tanınmasının ve farkındalığının önemini vurgulamaktadır.

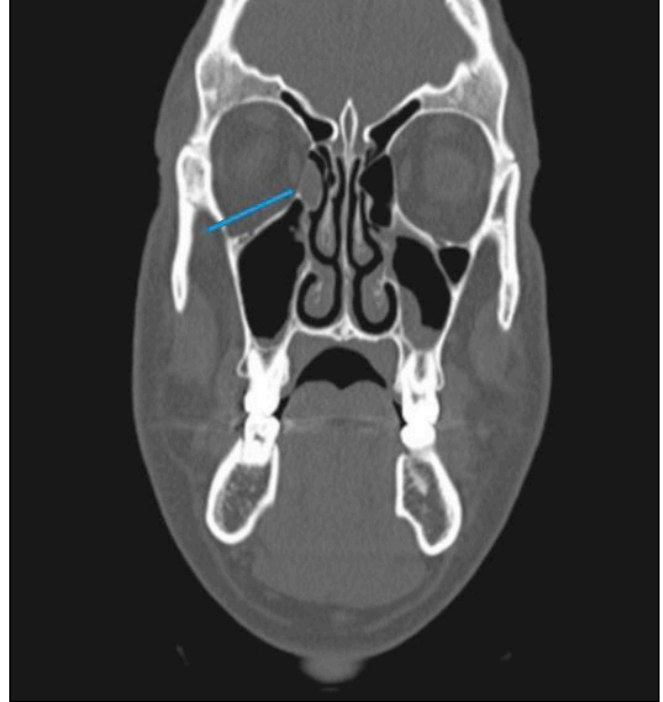
Olgu Sunumu: Kırk yaşında erkek hasta, bilinen hipertansiyon dışında hastalığı yok, nefes almada zorluk ve son 6 aydır olan burnunda tıkanıklık şikayeti ile Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniğine başvurmuş. Hastanın değerlendirmesinde sfenoid rostrumunda ve septumda polipoid kitle

görülmüş. Hastaya çekilen Paranasal BT'de nazofarenkste hava pasajını kısmen oblitere eden, ~21*19 mm ebadında diffüz kontrast tutan polipoid yer kaplayıcı lezyon izlenmiş olup lezyonun nazofarenks posterior duvarı-inferior kesimde nazal septum ve sağda konka ile ara sınırlar net olarak seçilememektedir (Resim 1). KBB tarafından lezyondan biyopsi yapılan hastanın patoloji sonucu lambda monotipik soliter plasmositom ile uyumlu gelmişti. Hematoloji polikliniğine yönlendirilen hastanın kemik iliği biyopsisi normal sonuçlandı. Hastaya 25 seans lokal radyoterapi (RT) uygulandı. Radyasyon tedavisi sırasında semptomatik olarak kademeli olarak düzeldi. Remisyonda olan hastanın mevcut takibi hematoloji poliklinikte devam etmektedir.

Tartışma: Baş ve boyun bölgesinde saptanan ekstramedüller plasmositomlar, genellikle nazofarenks, sinüsler, yumuşak dokular ve hava yollarını etkileyebilir. Nadir olmasına rağmen, sfenokoanal polip gibi alışılmadık bir lokalizasyonda da görülebilir. Tanı genellikle klinik muayene, radyolojik incelemeler ve biyopsi ile konur. Patolojik incelemeler, lezyonun monoklonal plazma hücrelerinden oluştuğunu içerir. Bu vakada da benzer şekilde, hastanın şikayetleri, burun tıkanıklığı ve nefes almada güçlük, başlangıçta sıklıkla görülen nazal polip gibi daha yaygın patolojileri düşündürmüştür. Ancak, biyopsi sonucu soliter ekstramedüller plasmositom tanısını ortaya koymuş ve hastaya lokal radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi, ekstramedüller plasmositomların tedavisinde etkili bir seçenek olup, soliter lezyonlarda cerrahi tedavi veya lokal radyoterapi genellikle yeterlidir.

Sonuç: Bu vaka, nadir bir patolojik durumda, sfenokoanal polip gibi alışılmadık bir lokalizasyonda gelişen soliter ekstramedüller plasmositomun önemini vurgulamaktadır. Klinik ve radyolojik olarak farklı patolojilerle karışabilecek bu tür lezyonların tanısının zamanında konulması, doğru tedavi sürecinin başlatılmasına olanak sağlar. Ayrıca, lokal radyoterapi gibi tedavi seçeneklerinin etkinliği, hastaların prognozunu olumlu yönde etkileyebilir. Bu tür vakaların tanınması ve farkındalık oluşturulması, erken teşhis ve tedavi açısından kritik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: multiple myeloma, soliter plasmositom, sfenokoanal polip



Resim 1. Sağ sfenoid sinüs ve nazofarenksi oblitere eden polipoid görünümlü kitle (Koronal kesit Paranasal BT)

OLAĞAN DIŞI BİR MUKORMİKÖZİS OLGUSU VE TANI ZORLUKLARI

Amir Hossein Abedi, Senem Maral, Süreyya Yiğit Kaya, Hüseyin Saffet Beköz, Leylagül Kaynar

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Türkiye.

Giriş: Mukormikozis, hematolojik maligniteli hastalarda nadir görülen, ancak yüksek mortaliteye sahip, invaziv karakterde bir fungal enfeksiyondur. Tanısı genellikle gecikir ve klinik semptomlar spesifik olmadığından bakteriyel veya viral enfeksiyonlarla karıştırılabilir. Bu olgu sunumunda, relaps B-hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi (B-ALL) nedeniyle tedavi gören ve ilerleyici tromboz ile seyreden atipik bir mukormikozis olgusu ele alınmaktadır.

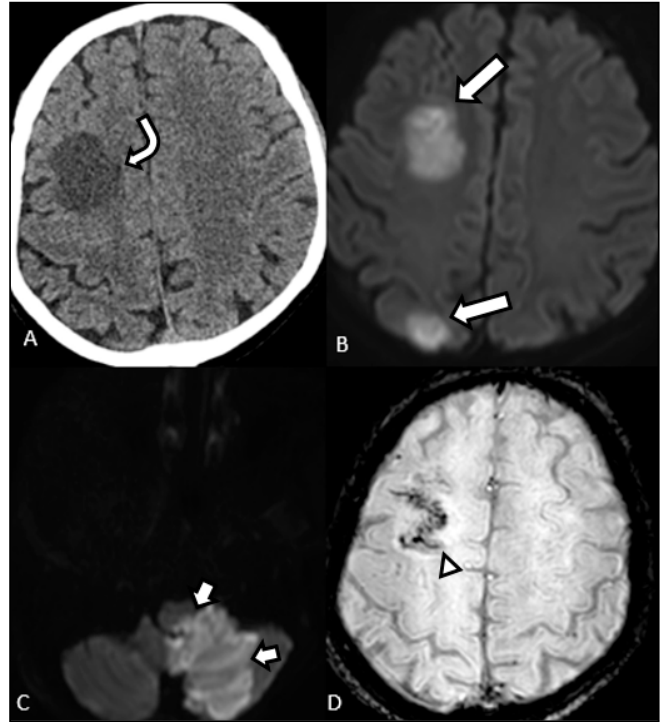
Olgu Sunumu: 26 yaşında erkek hasta, 2020 yılında dış merkezde Ph negatif B-ALL tanısı almıştı ve BFM protokolü ile remisyona girilmişti. Takipte izlenirken relaps gelişmesi üzerine AKİT planı ile merkezimize başvurdu. Remisyon induksiyonu için FLAG protokolü başlandı. Flag tedavisinin 6. gününde ateş gelişti. Galaktomannan negatifti. Toraks BT'de sağ orta lobun medial segmentinde pnömonik infiltrasyon saptandı. Meropenem ve teikoplanin olarak tedavi düzenlendi, uzamış ateş nedeniyle vorikonazol de tedaviye eklendi. Ancak aspergilloz kanıtı olmaması üzerine vorikonazol kesildi ve tedaviye mikafungin olarak devam edildi. Mikafungin tedavisi devam ederken hastanın ateşi ve akut faz reaksiyonları tekrar yükseldi. Tekrarlanan toraks BT'de sağ orta lobun medial segmentinde pnömonik infiltratların ilerlediği ve sağ alt lobun bazal segmentlerinde yeni konsolidasyonlar olduğu görüldü (Resim 1). Galaktomannan negatifti (0,04, referans: <0,5), klinik değerlendirme ve radyolojik bulgulara dayanarak piperasilin-tazobaktam, polimiks B, teikoplanin ve fosfomisin başlandı. Takibinde aniden gelişen sol tarafta güçsüzlük ve dizatri oldu. Nörolojik muayenede sol hemiparezi (4/5) ve belirgin sol dismetri saptandı. Beyin BT ve difüzyon ağırlıklı MRG'de bilateral frontal loblar, sağ parietal lob, sağ sentrum semiovale, sol pons, sol inferior ve medial serebellum ve posterior sol bulbusta akut enfarktlar saptandı. Ek olarak, SWI sekansında sağ frontal lobda mikrohemorajiler gözlemlendi (Resim 2). Torasik ve abdominal BT anjiyografide pulmoner venlerde ve arterlerde trombüsler görüldü; en dikkat çekici olanı sağ superior ve inferior pulmoner venlerin sol atriyumla birleştiği yerde 2,5 cm'lik bir trombüstü. Dalak ve böbreklerde de fokal enfarkt alanları görüldü (Resim 3). EKO'da vejetasyon veya trombüs saptanmadı ve sağ kalp boşlukları normal görüldü. Hastanın durumu giderek kötüleşti ve entübe edilerek yoğun bakım ünitesine alındı. Yoğun bakım ünitesinde tedavisi yeniden düzenlendi, seftazidim-avibaktamla değiştirildi. Antikoagulan başlandı. Açıklanamayan masif trombozları ve derin nötropenisi olan hastada olası invaziv fungal enfeksiyon için amfoterisin B başlandı. Tedaviye rağmen hastanın durumu kötüleşmeye devam etti. YBÜ'ye kabulünden 48 saat sonra ani kardiyak arrest ile kaybedildi. Hastanın kaybedilmesini takiben sonuçlanan mikrobiyolojik incelemelerinde, trakeal aspirasyon kültüründe, Kluyveromyces marxianus ve Rhizomucor pusillus üredi.

Sonuç: Mukormikoz, hematolojik maligniteli ve immüsuprese hastalarda çok çeşitli klinik bulgularla ortaya çıkabilen, agresif seyirli bir enfeksiyondur. Bu olgu, antifungal tedaviye yanıtız pnömoni, ilerleyici trombotik komplikasyonların varlığında mukormikozun erken tanısının hayat kurtarıcı olabileceğini göstermektedir. Geç tanı konulması durumunda mortalitesi yüksek olan bu enfeksiyon, hematolojik malignite tedavisi gören hastalarda her zaman akılda tutulmalıdır.

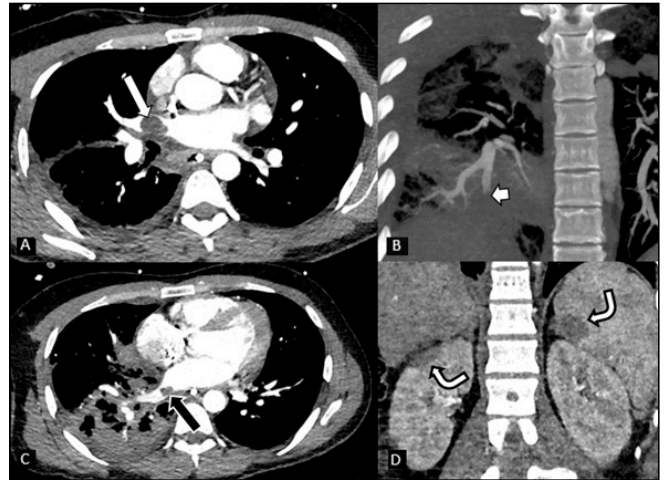
Anahtar kelimeler: Akut Lenfoblastik Lösemi; mukormikozis; tromboz



Resim 1



Resim 2



Resim 3

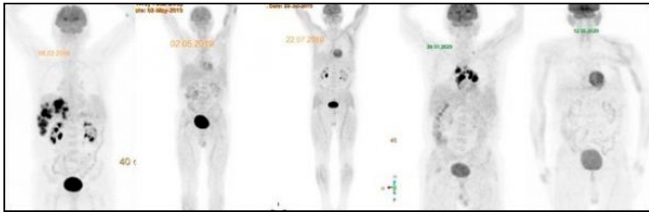
RELAPS HEPATOSPLENİK T HÜCRELİ LENFOMADA TEK AJAN LENALİDOMİD İLE ELDE EDİLEN UZUN SÜRELİ YANIT: OLGU SUNUMUSüreyya Yiğit Kaya¹, Gülşah Akyol², Amir Hossein Abedi¹, Leylagül Kaynar¹¹*İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Türkiye.*²*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Türkiye.*

Giriş: Hepatosplenik T hücreli lenfoma (HSTHL), nadir görülen ancak agresif seyirli bir periferik T hücreli lenfomadır. Tedavi seçenekleri sınırlı olup, özellikle ileri yaş hastalarda yönetimi zorlayıcı olabilmektedir. Burada, ileri yaş relaps HSTHL tanısı olan bir olguda tek ajan lenalidomid ile elde edilen uzun süreli remisyon süreci sunulmaktadır.

Olgu Sunumu: 75 yaşında erkek hasta; diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve benign prostat hiperplazisi tanıları ile takip edilmekteydi. Şubat 2019'da halsizlik yakınması ile yapılan ultrasonda karaciğerde multiple büyüğü 3 cm boyutunda nodüler görünüm tespit edildi, hemogramda pansitopeni saptandı. PET-CT'de karaciğerin tüm segmentlerinde multiple nodüler alanlarda, portal hilus komşuluğu, pankreatikoduodenal, mediastinal, bilateral hiler ve subkarinal alanlarda yoğun hipermetabolik lenf nodları izlendi. Tanısal amaçla yapılan biyopsi sonucunda karaciğerde aktive sitotoksik fenotipli T hücreli lenfoproliferatif hastalık, kemik iliği biyopsisinde ise HSTHL tespit edildi. Hasta evre 4 HSTHL tanısı aldı. İleri yaş nedeniyle doz azaltılmış ICE protokolü başlandı. Birinci kür sonrası nötropenik ateş gelişti, takip eden kürler komplikasyonsuz tamamlandı. 3 kür ICE sonrası 2 Mayıs 2019'da yapılan interim PET-CT'de tam metabolik yanıt elde edildi ve tedavi 6 küre tamamlandı. Tedavi sonu yanıt değerlendirme amacıyla 22 Temmuz 2019 tarihinde yapılan PET-CT'de tam yanıtın korunduğu görüldü. Ancak, ileri yaş nedeniyle allojenik veya olog hematopoetik kök hücre nakli tedavi planlamasına dahil edilmedi. Agresif seyirli bu lenfoma alt tipinde olası relaps riski nedeniyle pralatrexate uygulanmasına karar verildi ve endikasyon dışı onay alınarak 7 haftalık kürler halinde 30 mg/m²/hafta subkutan toplam 6 kür verildi. Ancak 24 Ocak 2020 tarihli PET-CT'de hastalık progresyonu saptandı. Bunun üzerine tek ajan lenalidomid için endikasyon dışı başvuru yapıldı. Onay gelene kadar 1 kür gemsitabin-vinerabin uygulandı. Onay alındıktan sonra lenalidomid 25 mg/gün ile tedaviye devam edildi. 12 Haziran 2020'de lenalidomid tedavisinin 4. ayında yapılan PET-CT'de tam remisyon sağlandı (Resim-1). Hasta tedaviyi iyi tolere etti, komplikasyon yaşanmadı ve iki yıl boyunca tam yanıtını korudu. Ancak, ikinci yılın sonunda tam remisyonunda izlenirken COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Bu vaka, ileri yaşta relaps HSTHL tanısında tek ajan lenalidomid tedavisi ile uzun süreli remisyon sağlanabileceğini göstermektedir. Özellikle kök hücre nakline uygun olmayan hastalarda, alternatif tedavi seçenekleri uzun dönem hastalık kontrolü açısından umut verici olabilir.

Anahtar kelimeler: Hepatosplenik T hücreli lenfoma; lenalidomid; periferik T hücreli lenfoma



Resim 1.

A

Abedi, Amir Hossein 121
 Abedi, Amir Hossein 125, 141, 142
 Acar, Burak 75
 Açık, Didar Yanardağ 104, 122
 Adıgüzel, Cafer 7
 Ağaçfıdan, Ali 82
 Akbayram, Sinan 84
 Akçay, Arzu 84
 Akıncı, Burcu 84
 Akın, Hasan Yalım 75
 Akı, Şahika Zeynep 96, 110
 Ak, Müzeyyen Aslaner 123
 Akpınar, Seval 50
 Aksoy, Başak Adaklı 84, 103, 128, 139
 Aksoy, Elif 82, 93, 126, 134, 135
 Aksoylar, Serap 76, 101
 Akyay, Arzu 81
 Akyol, Gülşah 96, 115, 116, 126, 140, 142
 Alacacıoğlu, İnci 133
 Albayrak, Canan 84, 122
 Albayrak, Davut 84, 122
 Alıcı, Hatice 130
 Al, Işık Odaman 76, 95, 99, 100, 104
 Aliyeva, Nigar 134
 Anak, Sema 95, 99, 104
 Antmen, Ali Bülent 76, 100
 Antmen, Bülent 84
 Apak, Burcu Belen 23
 Apak, Fatma Burcu Belen 68, 112
 Arat, Mutlu 88
 Arıkan, Fatma 131
 Ar, Muhlis Cem 77
 Arslan, Berrak Çağla Şenol 133
 Arslan, Önder 71, 78, 79, 85, 129
 Asgerova, Sona 136
 Asma, Suheyl 89
 Asma, Süheyl 84, 104
 Atagündüz, Işık 127
 Atagündüz, Işık Kaygusuz 131
 Ataseven, Leyla 74
 Atay, Abdullah 121
 Atay, Didem 16, 76, 84
 Atçeken, Zeynep 96
 Avcı, Duygu 95
 Avcı, Duygu Nurdan 64, 65, 69, 84, 86, 88, 102
 Aydın, Ömer 75
 Aydoğdu, Selime 103
 Aygün, Bilal 104, 122
 Aygüneş, Utku 76
 Aykaş, Fatma 96
 Aylidere, Fatma 130
 Ayılı, Meltem 86, 96

B

Bağışlar, Mine 100
 Balcı, İsa Göktürk 107
 Balta, Özlen 128, 138
 Barburoğlu, Mehmet 134
 Barın, Esra 66, 119

Barış, Safa 116
 Barut, Figen 123
 Başaran, Ahsen 114
 Bayar, Arda 131
 Baydın, Pınar Ozkal 75
 Bayramlı, Ahmet 82
 Baytan, Birol 80
 Beköz, Hüseyin Saffet 119, 121, 125, 141
 Beksaç, Meral 75, 78
 Bektaş, Melis 85
 Beşışık, Sevgi Kalaycıoğlu 93
 Bıkmaz, Gülbın Aygencel 97
 Bilgen, Hülya 101
 Bilgin, Ebru Sinem 128, 138
 Bilgir, Oktay 98
 Bilir, Özlem Arman 83
 Boga, Can 69, 102
 Boğa, Can 64, 65, 84, 86, 89, 95, 101, 104, 107
 Bozdağ, Sinem Civriz 96
 Bozdayı, Güleendam 97
 Bozkaya, İkbāl Ok 76, 83, 84
 Bozkurt, Ceyhan 84, 103, 128, 139
 Bozkurt, Hayrunnisa Bekis 78
 Bulut, Elif Büşra 113

C

Candan, Özlem 127
 Celilova, Sevil 136
 Ceran, Funda 110, 133
 Ceylan, Çağlayan Merve Ayaz 125

Ç

Çağatay, Arif Atahan 82, 93
 Çakır, Aslı 121
 Çakır, Tansel 121
 Çakmaklı, Hasan Fatih 68, 101
 Çakmal, Hasan 88
 Çalışkan, Elif 97
 Çandır, Enes 100
 Çatma, Yunus 135, 139
 Çelik, Onur Mert 112
 Çerme, Melis Dila Özer 77
 Çetin, Ayşegül Ezgi 104
 Çetinkaya, Duygu 68
 Çetinkaya, Duygu Uçkan 80
 Çığ, Erdem 96
 Çınar, Olgu Erkin 96
 Çiftçi, Aslı 78, 85

D

Dagdas, Simten 110
 Dağdaş, Simten 133
 Dalva, Klara 129
 Demir, Beyza 109
 Demirer, Taner 78, 85
 Demirsoy, Esra Terzi 96, 109, 113, 132
 Demirtaş, Derya 104, 122, 127
 Dikme, Gürcan 103
 Dikyar, Asena 96
 Djadi, Chaima 139
 Doğan, Ali 88

Doğan, Mehmet Sait 95
 Doğru, Ömer 116
 Doğusan, Zeynep 121
 Dörterler, Koray 74
 Duran, Şerife Bilge 65
 Duyan, Ayşe 130

E

Ece, Dilek 84, 121
 Eken, Ahmet 75
 Eker, İbrahim 64, 101, 114
 Eker, Nurşah 116, 118
 Elli, Murat 28, 76, 95, 99, 100, 104
 Elverdi, Tuğrul 77, 88, 96
 Erbaş, Gonca 97
 Ercan, Celal Caner 135, 139
 Erciyeştepe, Mert 82
 Erdem, Melek 84, 103, 128, 139
 Erdoğan, Ebru 19
 Erkut, Nergiz 128, 138
 Eroğlu, Nilgün 38, 112, 114
 Erol, Haşim Atakan 113
 Ersal, Tuba 94
 Ersoy, Gizem Zengin 78, 103, 114
 Ertem, Mehmet 68
 Esatoğlu, Sinem Nihal 77
 Esen, Bahar Artım 134
 Eser, Ali 138
 Evim, Melike Sezgin 80
 Eylem, Cemilcan 68

F

Fettah, Ali 112
 Fışgın, Tunç 103, 128, 139

G

Gedük, Ayfer 109, 113, 132
 Gereklioğlu, Çiğdem 104
 Gökmen, Ayla 71
 Göksoy, Hasan Sami 117, 120
 Gök, Veysel 74, 75, 76, 84, 101
 Göl, Deniz Koçak 74, 75, 76, 101
 Gören, Deniz 88
 Gözmen, Salih 48
 Güler, Elif 84
 Güler, Rahime Hasna 95
 Güler, Rahime Hasna Öz 100
 Güler, Salih 103, 128, 139
 Gündoğdu, Müge 35
 Güneş, Adalet Meral 80
 Güneş, Ahmet Kürşad 110
 Güneş, Ajda 86, 96
 Güneş, Ebru Kılıç 86, 96
 Güren, Ceren 131
 Gürkan, Emel 88
 Gürman, Günhan 78
 Gürocak, Özlem Tüfekçi 84
 Gürsel, Orhan 136
 Gürsoy, Vildan 94

H

Hacıhanefioğlu, Abdullah 109, 132
 Hacıhanefioğlu, Abdullah 113
 Haliloğlu, Gökür 80
 Hanedar, Esra 78
 Hasanzade, Ulviyya 134, 135, 139
 Hatemi, Gülen 77
 Hemşinlioğlu, Cansu 12
 Hindilerden, Fehmi 82, 93, 126
 Hindilerden, İpek Yonal 134, 135, 139
 Hindilerden, İpek Yonal 82, 86, 88, 93
 Hunutlu, Fazıl Çağrı 90, 94

I

Işık, Pamir 112

İ

İbiş, Deniz Özmen 88
 İdrisoğlu, Cem 126
 İleri, Dilber Talia 68
 İlhan, Osman 78
 İnce, Elif 68, 88, 101
 İnce, Elif Ünal 84
 İncekaş, Caner 68

K

Kaçar, Dilek 83
 Kahraman, Selda 105, 118
 Kakıcı, Merve 133
 Kantarcı, Eda Nuhoğlu 77
 Karabulut, Merve 66, 119
 Karadeli, Elif 107
 Karakuş, Fatma Esen 126, 137
 Karakükcü, Çiğdem 76
 Karakükcü, Musa 74, 76, 84
 Karakükcü, Çiğdem 75
 Karakükcü, Musa 75, 101
 Karamercan, Sırma 82
 Karasu, Gülsün 84
 Karasu, Gülsün Tezcan 76
 Kars, Taha Ulutan 131
 Kar, Yeter Düzenli 80
 Kasar, Mutlu 69, 84, 86, 88, 89, 95, 102, 104, 107
 Kayalı, Serap Kirkiz 82
 Kaya, Selin Küçükuyurt 110
 Kaya, Süreyya Yiğit 66, 119, 121, 125, 141, 142
 Kaya, Zühre 59, 82
 Kaymak, Meriç 130
 Kaynar, Lale Aydın 110
 Kaynar, Leylagül 119, 121, 125, 141, 142
 Kazan, Sevgül Çil 125, 130
 Keklik, Muzaffer 32, 75, 137
 Keleş, Şükrü 101
 Kılıcı, Azize Ceren 112
 Kılıç, Betül Aydın 100
 Kılıç, Özlem 67, 73
 Kılıç, Suar Çakı 52, 78, 114

Kırcalı, Ekin 79, 129
Kırdı, Havva 130
Kırkırlar, Onur 47
Kiki, İlhami 138
Kis, Cem 69, 84, 86, 88, 89, 95, 102, 104
Koç, Ahmet 116, 118
Koçak, Ülker 82
Koç, Begüm Şirin 78, 114
Koyuncu, Ayşe Nur 104
Kozanoğlu, İlknur 89, 101
Kökcü, Gülcan 129
Köksal, Turhan 128, 138
Köktürk, Nurdan 97
Köse, Volkan 112
Kröger, Nicolaus 36
Kurbanova, Shirin 76
Kurtoğlu, Erdal 96
Kurt, Zübeyde Nur 88
Kuşkonmaz, Barış 4, 68, 80
Kuzu, Işinsu 129
Küpel, Serhan 84
Küpesiz, Alphan 76, 84
Küpesiz, Funda Tayfun 76, 84

L

Lankester, Arjan C 75
Leblebisatan, Şerife 122

M

Macit, Bengü 81
Malbora, Barış 84, 121
Maral, Senem 119, 121, 125, 141
Mehtap, Özgür 96, 109, 113, 132
Melikoğlu, Melike 77
Memur, Atike Ayşenur 75
Mengüç, Meral Uluköylü 131
Mete, Uğur Cem 80

N

Nalçacı, Meliha 82, 88, 93
Nemutlu, Emirhan 68

O

Ocak, Zeynep 121
Oğuz, Fatma 93
Oğuz, Kader K. 80
Okur, Fatma Visal 68, 80
Olçay, Lale 112
Olgun, Aybüke 98
Orulluoğlu, Emine Yılmaz 82
Ozbalak, Mustafa Murat 134
Ozdoğu, Hakan 84
Ozet, Gulsum 110
Ozturk, Fahir 110

Ö

Öncül, Yurday Durmaz 81
Önel, Mustafa 82
Öner, Nergiz 112
Öner, Özlem Başoğlu 103
Özalp, Yunus Can 119
Özbalak, Mustafa Murat 82, 93, 139

Özbek, Namık Yaşar 76, 83, 84
Özcan, Alper 74, 75, 76, 84, 101
Özcan, Muhit 71, 78, 79, 85, 129
Özcan, Servet 75
Özçelik, Emine Tülay 88
Özdemir, Çiğdem 114
Özdemir, Evren 105, 118
Özdemir, Zehra Narlı 98
Özdrilli, Kürşat 99, 104
Özdoğu, Hakan 69, 102
Özdoğu, Hakan 64, 86, 89, 95, 104, 107
Özek, Gülcihan 76
Özet, Gülsüm 133
Özgüler, Yeşim 77
Özkalemkaş, Fahir 90, 94
Özkan, Gülkan 88
Özkan, Hamiyet 116, 140
Özkan, Hasan Atilla 88
Özkeser, Rabia 130
Özkocaman, Vildan 90, 94
Özkul, Yusuf 75
Özkurt, Zübeyde Nur 97
Özsan, Güner Hayri 133
Öztop, Hikmet 94
Öztürk, Erman 21
Öztürk, Gülyüz 76
Öztürk, Hacer Berna Afacan 110
Öztürkmken, Seda 84
Öztürk, Osman Can 133
Özünel, Işıl Erdoğan 96

P

Pamukçuoğlu, Merve 25
Peker, Halil Olgün 128
Pepeler, Mehmet Sezgin 110
Pepeler, Sezgin 88
Poyrazoğlu, Şeyma 64

R

Rençber, Tuba 68

S

Safaraliyeva, Aysel 139
Sağlam, Buğra 131, 138
Salim, Sevil 131
Saraçoğlu, Hatice 76
Sargın, Deniz 93
Sariaslan, Merve Tellioglu 74, 75, 76, 101
Sarı, Tuğba Usta 139
Savaş, Emine Merve 97, 110
Savaş, Merve 88
Sayın, Selim 72
Semercioğlu, Efe 96
Seval, Güldane Cengiz 67, 73, 78, 85, 129
Seval, Mehmet Murat 75
Sevindik, Ömür Gökmen 119
Sezgin, Aslıhan 117, 120
Sezgin, Gülay 84, 101
Solaz, Esmâ 65, 130
Soyer, Nur 42, 86, 96
Sönmez, Gülçin Miyase 67, 73

Sönmez, Mehmet 128, 138
Staal, Frank JT 75
Suyani, Elif 104, 122

Ş

Şahin, Müge 90
Şahin, Osman 64, 65, 69, 84, 86, 95, 102
Şahin, Seda 130
Şahin, Sevde Yazıcı 109, 113, 132
Şahin, Sezai 128
Şahin, Türkan Uygur 103
Şahin, Uğur 71, 79, 129
Şaşmaz, İlgen 100
Şeker, Ömer 133
Şenay, Rabia Emel 116, 118
Şencan, Savaş 118
Şenol, Yiğit 64
Şen, Tuğba 67, 73
Şentürk, Esra Fırat 77

T

Tanrikulu, Funda 116
Tan, Taner 96
Tarkun, Pınar 109, 113, 132
Taş, Burcu Tufan 86, 116, 118
Taş, İbrahim 114
Tekin, Tuba Özkan 77
Tekkeşin, Funda 78, 114
Telhan, Leyla 95
Temiz, Fatma 131
Tiryaki, Tarık Onur 82, 86, 88, 93, 134, 135
Topçu, Ahmet Umur 96
Topçuoğlu, Pervin 67, 73, 78, 85, 129
Toprak, Selami Koçak 67, 73, 75, 78, 85
Toptaş, Tayfur 131
Totik, Nazlı 64, 65, 86, 88, 89, 95, 107
Tuğlular, Ayşe Tülin 131
Tuñcan, Özlem Güzel 97
Turam, Cem 15
Turmuş, Sibel 64
Turunç, Ali 116
Türkcan, Büşra Topuz 82
Türkoğlu, Melda 97

U

Uçukoğlu, Mete 139
Uğurlu, Serdal 77
Urlu, Selin Merih 71, 79, 129
Uslu, Mahmure 125, 130
Uygun, Vedat 84

Ü

Ünal, Ekrem 75
Ünsal, Şerife Emre 96, 115

V

Vural, Filiz 86, 96
Vural, Özge 114

Y

Yağcı, Münci 97
Yalnizoğlu, Dilek 80
Yaman, Ayhan 103
Yaman, Yöntem 76, 95, 99, 100, 104
Yanık, Ahmet Mert 127
Yapıcıer, Özlem 128
Yeğlin, Zeynep Arzu 55, 97
Yenerel, Mustafa Nuri 135
Yenigülbüz, Fatma Demir 84
Yeral, Mahmut 64, 69, 84, 86, 88, 89, 95, 96, 102, 104, 107
Yeşilaltay, Alpay 2
Yeşilipek, Akif 84
Yeşilipek, Mehmet Akif 76
Yıldırım, Fatma Tuba 112
Yıldırım, Mihriban 96, 115, 116, 140
Yıldırım, Murat 72
Yıldızhan, Esra 96
Yıldız, Şeyma 88, 97
Yılmaz, Asu Fergün 131
Yılmaz, Ebru 74, 75, 76, 84, 101
Yılmaz, Elif 66, 119
Yılmaz, Fırat 64
Yılmaz, Gizem 68
Yılmaz, Münevver İrem Kök 97
Yiğit, Gülay Aksak 80
Yousefzadeh, Mahsa 75
Yozgat, Ayça Koca 83
Yön, Merve Ecem Erdoğan 133
Yönyül, Nurgül 100
Yurttaş, Nurgül Özgür 45, 117, 120
Yücel, Elçin Erdoğan 98
Yücel, Kadir Gökhan 130
Yücel, Orhan Kemal 65, 125, 130
Yücesan, Mehmet Akif 114
Yüksel, Meltem Kurt 67, 73, 78, 85, 96



Türk Hematoloji Derneği

58. Yıl

www.thd.org.tr

17. ULUSAL KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU ve HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

17 - 19 Nisan
2025
Xanadu Otel
Antalya



Türk Hematoloji Derneği

www.thd.org.tr

Bilimsel Sekreteryası

Dernek Adresi: Mall of İstanbul Rezidans Süleyman
Demirel Bulvarı 7 A Blok No: 26 34306 Başakşehir,
İstanbul

Her Türlü Gönderim ve Yazışmalar İçin Adres:

Turan Güneş Bulv. İlkbahar Mah. Fahreddin Paşa
Sokağı (eski 613. Sok.) No: 8 Çankaya-ANKARA
Tel: +90 312 490 98 97 (pbx) • Faks: +90 312 490 98 68
E-posta : thd@thd.org.tr - thdofis@thd.org.tr
Web: www.thd.org.tr



Kongre Sekreteryası

Serenas Uluslararası Turizm Kongre Organizasyon A.Ş.
Hilal Mahallesi, Cezayir Caddesi No:13 06550 Yıldız,
Çankaya / Ankara
Tel: 0 (312) 440 50 11 • Faks: 0 (312) 441 45 62
Web: www.serenas.com.tr



www.thdkitht2025.org