



Türk Hematoloji Derneği

57. Yılı

www.thd.org.tr

16. ULUSAL KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU ve HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

CAR-T Hücre Kursu

DART Araştırma Kursu ve Çalıştayı

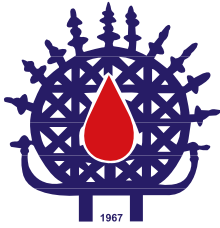
16. Kemik İliği Transplantasyonu ve Aferez Hemşireliği Eğitim Programı

7-9 Mart 2024 • Xanadu Otel, Antalya



Bildiri ve Konuşma Metinleri Kitabı

www.thdkitht2024.org



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

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU	IV
TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELERİ	V
ÖNSÖZ	VI
BİLİMSEL PROGRAM	VII
SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI	XII
KONUŞMAMETİNLERİ.....	1
SÖZEL BİLDİRİLER.....	54
POSTER BİLDİRİLER.....	75
YAZAR DİZİNİ.....	120

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.	Sermin Özkal	Fulya Öz Puyan
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 Fatma Visal Okur
İmmünohematoloji Bilimsel A.K.	Mehmet Sönmez	Özlen Bektaş Alpay Yeşilaltay Hüseyin Saffet Beköz
Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel A. K.	Anıl Tombak	Ekrem Ünal Mahmut Bakır Koyuncu
Kronik Myelositer Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler Bilimsel A.K.	Ahmet Emre Eşkazan	Gürsel Güneş Nergiz Erkut
Laboratuvar Standartları Bilimsel A. K.	İlknur Kozanoğlu	Klara Dalva Gülderen Yanıkkaya Demirel
Multiple Myelom Bilimsel A.K	Meral Beksaç	Ayşe Salıhoğlu 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

16. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücrel Tedaviler Kongresi'ni düzenlemekten, Yönetim Kurulumuz adına gurur ve mutluluk duyuyorum. 16. 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 7 Mart 2024 tarihinde yapılacak "CAR-T Hücre Kursu" ve "DART Araştırma Kursu ve Çalıştayı" ile başlayacağız. Takiben 2 gün sürecek bilimsel programımızda birbirinden değerli konuşmacı ve oturum başkanları ile güncel konuları ayrıntılı olarak inceleyecek, mevcut gelişmeleri ele alıp birlikte sorunlarımızı tartışarak çözüm yolları arayacağız.

Transplantasyon sürecinin olmazsa olmaz takım arkadaşları değerli hemşirelerimiz için bu sene hibrit olarak "16. 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

BİLİMSEL PROGRAM

8 MART 2023, CUMA		
SAAT	SALON A	SALON B
08:00-09:30	AML OTURUMU Oturum Başkanları: Gülsüm Özet (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara), Fahir Özkalemkas (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa) - 2022 Sınıflandırmasının Rehberliğinde Güncel Allojeneik Nakil Endikasyonları Nelerdir?: Eren Gündüz (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir) - AML'de Nakile Giderken Hastalık Yönetimi: Ahmet Şeyhanlı (Gazi Üniversitesi, Ankara) - AML'de Nakil Sonrası Hastalık Yönetimi: Sinem Civriz Bozdağ (Koç Üniversitesi, İstanbul)	DONÖR OTURUMU Oturum Başkanları: Adalet Meral Güneş (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa), Elif İnce (Ankara Üniversitesi, Ankara) - Akraba İçi ve Akraba Dışı En İyi Donörü Nasıl Seçelim?: Musa Karakükcü (Erciyes Üniversitesi, Kayseri) - Ne Zaman Donör Lenfosit İnfüzyonu, Ne Zaman İkinci Nakil ve Kimden?: Gülsün Karasu (Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya) - Donör Hücreli Lösemi: Mehmet Fatih Erbey (Koç Üniversitesi, İstanbul)
09:30-09:45	KAHVE ARASI	KAHVE ARASI
09:45-11:15	MDS / KMPN OTURUMU Oturum Başkanları: Ahmet Muzaffer Demir (Trakya Üniversitesi, Edirne), Filiz Vural (Ege Üniversitesi, İzmir) - Miyelofibroziste Allojeneik Nakil Endikasyonlar ve Nakile Hazırlık: Leylagül Kaynar (Medipol Üniversitesi, İstanbul) - Miyelofibroziste Allojeneik Nakil Sonrası Yönetim: İnci Alacacioğlu (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir) - Nadir Miyeloid Neoplazilerde (KMML, BPDHN) Allojeneik Nakil: Volkan Karakuş (SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya)	AML OTURUMU Oturum Başkanları: Sema Anak (Medipol Üniversitesi, İstanbul), Tunç Fışgın (Medicalpark Bahçelievler Hastanesi, İstanbul) - Son Veriler Işığında AML'de Hangi Hazırlık Rejimi?: Sinan Akbayram (Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Gaziantep) - Nakil Sonrası Relapsı Önlemek İçin Yapılabilecek Neler Var?: Barış Malbora (Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, İstanbul) - Nakil Sonrası Relaps Olan AML: Melike Sezgin Evim (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)
11:15-11:30	KAHVE ARASI	KAHVE ARASI
11:30-12:15	UYDU SEMPOZYUMU Hematopoetik Kök Hücre Naklinde ATLG'nin Güncel Yeri Oturum Başkanları: Hakan Özdoğu (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana) Konuşmacı: Nicolaus Kröger (University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany)	
12:15-13:15	ÖĞLE YEMEĞİ	ÖĞLE YEMEĞİ
13:15-14:00	UYDU SEMPOZYUMU Olgular Eşliğinde Erişkin ve Pediatrik R/R B-ALL Tedavisinde Blinatumomab Oturum Başkanları: Gülyüz Öztürk (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul), Mehmet Yılmaz (Gaziantep Sanko Üniversitesi, Gaziantep) Konuşmacılar: Koray Yalçın (Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul), Hasan Atilla Özkan (Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul)	
14:00-14:15	KAHVE ARASI	KAHVE ARASI

BİLİMSEL PROGRAM

8 MART 2023, CUMA		
SAAT	SALON A	SALON B
14:15-15:15	MYELOM 2024 OTURUMU Oturum Başkanları: Güner Hayri Özsan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), Meral Bektaş (Liv Hospital, Ankara) - Multipl Myelomda Ototolog Naklin Dönemi Bitti mi? Kaç Tane Ototolog Nakil Yapalım? * 0 ? : İpek Yönel Hindilerden (İstanbul Üniversitesi, İstanbul) * 1 -2 ? : Zübeyde Nur Özkurt (Gazi Üniversitesi, Ankara)	UZUN DÖNEM KOMPLİKASYONLAR OTURUMU Oturum Başkanları: Ülker Koçak (Gazi Üniversitesi, Ankara), Ahmet Emin Kürekçi (Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Ankara) - Endokrinolojik Komplikasyonlar: Suar Çakı Kılıç (SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul) - Endokrin Dışı Komplikasyonlar: Serap Aksoylar (Ege Üniversitesi, İzmir)
15:15- 15:30	KAHVE ARASI	KAHVE ARASI
15:30-16:15	UYDU SEMPOZYUMU Allojeneik Hazırlama Rejiminde  IDEODEN Daha Fazlası İçin: ALLOPRE Oturum Başkanları: Mehmet Akif Yeşilipek (Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya), Can Boğa (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana) Konuşmacılar: Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara), Ali Bülent Antmen (Acibadem Hastanesi, Adana)	
16:15-16:30	KAHVE ARASI	KAHVE ARASI
16:30-18:00	LENFOMA 2024 OTURUMU Oturum Başkanları: Meltem Aylı (Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara), Mehmet Sönmez (Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Trabzon) - Hodgkin Lenfomada Allojeneik Naklin Yeri Var mı?: Aynur Uğur Bilgin (Koru Hastanesi, Ankara) - Mantle Hücreli Lenfomada İlk Sıra Ototolog Naklin Yeri Var mı?: Elif Birtaş Ateşoğlu (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul) - Agresif Hodgkin Dışı Lenfomada Allojeneik Naklin Yeri: Oral Nevruz (Liv Hospital, Ankara)	ENDOTEL KAYNAKLI ERKEN KOMPLİKASYONLAR OTURUMU Oturum Başkanları: Namık Yaşar Özbek (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara), Hale Ören (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir) - Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu: Ayşenur Bahadır (Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Trabzon) - Kapiller Kaçış Sendromu ve Yönetimi: Salih Gözmen (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir) - Trombotik Mikroanjyopati Yönetimi: Vedat Uygun (Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya)
18:00-18:15	KAHVE ARASI	KAHVE ARASI
18:15-19:15	SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI (Bkz. syf. X-XI)	SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI (Bkz. syf. X-XI)

BİLİMSEL PROGRAM

9 MART 2023, CUMARTESİ

SAAT	SALON A
08:00 - 09:00	NAKİL KOMPLİKASYONLARI OTURUMU Oturum Başkanları: Teoman Soysal (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul), Seçkin Çağırğan (Medical Point İzmir Hastanesi, İzmir) - CMV Profilaksisi ve Tedavisi: Hüseyin Saffet Beköz (Medipol Üniversitesi, İstanbul) - Steroid Dirençli Akut ve Kronik GVHD'de Tedavi Yaklaşımları: Güldane Cengiz Seval (Ankara Üniversitesi, Ankara)
09:00-09:15	KAHVE ARASI
09:15-10:45	ALLOJENEİK NAKİL USTALIK EĞİTİMİ OTURUMU Oturum Başkanları: Muhit Özcan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Ümit Barbaros Üre (Koç Üniversitesi, İstanbul) - "En İyi" Verici Kimdir? Hangi Hastalıkta Hangi Hazırlık Tedavisi Uygulanmalıdır?: Ayla Gökmen (Medicana Hastanesi, Bursa) - Nakil Sonrası İmmünsüpresif Tedavide Siklofosamid Yeni Standart mıdır?: Şahika Zeynep Akı (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara) - Nakil Sonrası Hastalık ve Graftın İzlemi Nasıl Olmalıdır?: Klara Dalva (Ankara Üniversitesi, Ankara), Zeynep Arzu Yeğin (Gazi Üniversitesi, Ankara)
10:45-11:00	KAHVE ARASI
11:00 - 12:30	SELİM HASTALIKLARDA NAKİL OTURUMU Oturum Başkanları: Osman İlhan (Koru Hastanesi, Ankara), Işık Kaygusuz Atagündüz (Marmara Üniversitesi, İstanbul) - Sklerodermada Otolog Naklin Yeri: Tuğrul Elverdi (İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul) - İmmün Yetmezlikte Allojeneik Naklin Yeri: Barış Kuşkonmaz (Hacettepe Üniversitesi, Ankara) - Erişkin Hemoglobinopatide Nakil: Mahmut Yeral (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)
12:30-13:30	ÖĞLE YEMEĞİ
13:30-14:15	UYDU SEMPOZYUMU GvHD Tedavisinde Ruksolitinib Deneyimi Oturum Başkanı: Zafer Gülbaş (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli) Konuşmacı: Ant Uzun (Acıbadem Atakent Hastanesi, İstanbul)
14:15-14:30	KAHVE ARASI
14:30-15:30	HAPLOİDENTİK NAKİL OTURUMU Oturum Başkanları: Cafer Adıgüzel (Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul), Ömür Gökmen Sevindik (Medipol Üniversitesi, İstanbul) - Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: State of Art: Leonido Luznik (Johns Hopkins University, USA)
15:30-15:45	KAHVE ARASI
15:45-17:15	ALL OTURUMU Oturum Başkanları: Ali Ünal (Erciyes Üniversitesi, Kayseri), Emel Gürkan (Çukurova Üniversitesi, Adana) - 2024 Yılında ALL'de Allojeneik Nakil Terk mi Edilmekte? İlk Sıra Konsolidatif Otolog Naklin Yeri Var mı?: Orhan Kemal Yücel (Akdeniz Üniversitesi, Antalya) - Ph Pozitif ALL'de Allojeneik Nakil: Ne Onunla Ne Onsuz: Pervin Topçuoğlu (Ankara Üniversitesi, Ankara) - Dirençli Refrakter ALL'de Allojeneik Nakile Köprüleme Tedavileri: Ahmet Kürşad Güneş (Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara)
17:15-17:30	KAHVE ARASI
17:30-18:30	KEMİK İLİĞİ YETMEZLİKLERİ OTURUMU Oturum Başkanları: Gülyüz Öztürk (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul), Vildan Özkocaman (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa) - Edinsel Aplastik Anemide Kök Hücre Nakli Zamanlaması, ATG'ye Cevap Bu Kadar Yüksek mi Yoksa Zaman Kaybı mı?: Mehmet Ertem (Ankara Üniversitesi, Ankara) - Edinsel Aplastik Anemide Donör Seçimi: Burak Deveci (Medstar Antalya Hastanesi, Antalya)



SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI 8 MART 2024, CUMA 18:15-19:15

HÜCRESEL TEDAVİ OTURUMU

Oturum Başkanları: **Meltem Kurt Yüksel** (Ankara Üniversitesi, Ankara),
Ercüment Ovalı (Acıbadem Labcell, İstanbul)

SÖZLÜ SUNU A SALONU

Başlık	Konuşmacı	Kurum
KALICI ANTİ KANSER ETKİ İÇİN FİTOHEMAGLUTİNİN STİMÜLE CAR-T HÜCRELERİNİN IN VİVO CD19+ ALL MODELİNDE İNCELENMESİ	Tarık Teymur	Üsküdar Üniversitesi, İstanbul
POTENT IL15 AGONİSTİ İLE ZİRHİLİ B7H3 CAR V82 γδ T HÜCRELERİN PDX KAYNAKLI OSTEOSARKOM ORGANOİDLERİNE KARŞI ETKİNLİĞİ	Rumeysa Tuna Deveci	İstanbul Üniversitesi Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İstanbul
İKİ FARKLI GENETİK TASARIM İLE CAR-T HÜCRELERİN ÇOĞALMA, HAFIZA VE ANTİ KANSER ETKİNLİĞİNİN IN VİTRO İNCELENMESİ	Yasin Ay	Üsküdar Üniversitesi, İstanbul
ONKOLİTİK MYXOMA VİRÜSLERİNİN MULTİPL MYELOMDA PROTEOZOM SİSTEMİ ETKİLERİ P62 DÜZEYİ	Alpay Yeşilaltay	Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, İstanbul
HKHT SONRASI GÖRÜLEBİLEN BKV'E BAĞLI HEMORAJİK SİSTİT İÇİN UMUT VERİCİ BİR TEDAVİ:VİRÜS SPESİFİK T HÜCRESİ TEDAVİSİ	Nur İlayda Genç	Koç Üniversitesi, İstanbul

TRANSPLANTASYON OTURUMU-1

Oturum Başkanları: **Sema Anak** (Medipol Üniversitesi, İstanbul),
Fahir Özkalemkas (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa)

SÖZLÜ SUNU B SALONU

Başlık	Konuşmacı	Kurum
BUSULFAN DOZUNUN AZALTILMASI ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE BAŞARIYI ETKİLER Mİ?	Gülcan Kökcü	Ankara Üniversitesi, Ankara
HİPERPROLİFERATİF HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA ETKİLİ HAZIRLAMA REJİMİ: DESİTABİN, FLUDARABİN, BUSULFAN	Gülcan Kökcü	Ankara Üniversitesi, Ankara
PULMONER GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI OLGULARININ MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM İLE İZLEM SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Emine Merve Savaş	Gazi Üniversitesi, Ankara
9/10 VE 10/10 HLA UYUMLU AKRABA DIŞI ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN KARŞILAŞTIRILMASI; TEK MERKEZ DENEYİMİ	Elif Aksoy	SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

TRANSPLANTASYON OTURUMU-2

Oturum Başkanları: **Güner Hayri Özsan** (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir),
Atıla Tanyeli (Memorial Hastanesi, İstanbul)

SÖZLÜ SUNU C SALONU

Başlık	Konuşmacı	Kurum
ERİŞKİN MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA TREC VE KREC ÖLÇÜMÜ İLE İMMÜN SİSTEMİN YENİDEN YAPILANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ	Sakhavat Huseynov	İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul
DONDURULARAK VE TAZE ÜRÜN İLE YAPILAN ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİLLERİNDE CANLILIK ORANI VE ENGRAFTMAN SÜRESİ	Kemal Fidan	Erciyes Üniversitesi, Kayseri
CONUT SKORUNUN ALLOGENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI İLK 100 GÜN SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ	Ender Soydan	SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
DONÖR HEMATOLOJİK PARAMETRELERİNİN ERKEN DÖNEM DONÖR KOMPLİKASYONLARINA ETKİSİ (DART PROJESİ)	Mürüvvet Seda Aydın	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara
VERİCİLERDE ANTİ-SARS-COV-2 SİKE ANTİKOR POZİTİFLİĞİNİN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE ALICILARININ BAĞIŞIKLIĞINA ETKİSİ	Can Boğa	Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana
ERİŞKİN ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTASINDA BÖBREK VE KEMİK İLİĞİ NAKLİ. DUAL TRANSPLANT OLGUSU	Mahmut Yeral	Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI

SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI
8 MART 2024, CUMA
18:15-19:15

PEDİATRİK NAKİLLER OTURUMU

Oturum Başkanları: **O. Alphan Küpesiz** (Akdeniz Üniversitesi, Antalya),
İbrahim Eker (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyon)

SÖZLÜ SUNU D SALONU

Başlık	Konuşmacı	Kurum
ÇOCUKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI PTLH SIKLIĞI, ÖZELLİKLERİ VE SONUÇLARI: 21 YILLIK TÜRKİYE DENEYİMİ	Mehmet Fatih Erbey	Koç Üniversitesi, İstanbul
ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI KIZ HASTALARDA GONADAL FONKSİYON VE OVER REZERVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	Ece Tuğba Vuran	Ankara Üniversitesi, Ankara
HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HAZIRLIK REJİMİNDE TVİ UYGULANAN ÇOCUKLAR DİABET GELİŞİMİ AÇISINDAN RİSK ALTINDA MIDIR?	Özlem Arman Bilir	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara
TEKRARLAYAN VEYA DİRENÇLİ LÖSEMİLİ PEDİATRİK OLGULARDA TVTC PROTOKOLÜ UYGULAMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Merve Tellioğlu Sarıaslan	Erciyes Üniversitesi, Kayseri
ÇOCUKLARIN GÖZLERİNDEN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: NİTEL ARAŞTIRMA	Hayriye Daloğlu	Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya
TALASEMİLİ ÇOCUKLARDA AKRABA DIŞI TAM UYUMLU DÖNÖR VE TEK LOKUSTA HOMOZİGOT UYUMSUZ DONÖR SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	Safiye Suna Çelen	Bahçeşehir Üniversitesi, Göztepe Medicalpark Hastanesi, İstanbul
TİP VI MUKOPOLİSAKKARİDOZ HASTALARINDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Vedat Uygun	Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya
PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Özlem Arman Bilir	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara

16.

Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve HücreseI Tedaviler Kongresi

7 - 9 Mart 2024, ANTALYA

■ **Konuşma
Metinleri**

Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu

Dr. Ayşenur BAHADIR

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon

Hepatik veno-oklüziv sendrom (VOD) olarak da bilinen sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), en sık yüksek doz kemoterapi sonrası ve hematopoetik kök hücre nakli (HKT) sonrası, daha az sıklıkla da toksik alkaloidlerin alınması sonrası, yüksek doz radyoterapi sonrası, karaciğer transplantasyonu sonrası görülebilen klinik durumdur. Klinik tanı kriterleri hepatomegali, sağ üst kadranda ağrı, asit ve sarılıktır. Bu sendrom çoklu organ yetmezliğine ilerleyerek akciğerlerde (plevral effüzyon, pulmoner infiltrasyon, hipoksi), böbreklerde (renal yetmezlik ve santral sinir sisteminde (konfüzyon, ensefalopati) fonksiyon kaybına yol açabilir. Çoklu organ hasarı geliştiğinde mortalite oranı %80 üzerinde seyretmektedir (1,2).

Transplant sonrası SOS görülme sıklığı yapılan çalışmalarda %5.3-13.7 arasında değişmektedir. Çocuklarda özellikle yüksek riskli hasta gruplarında yapılan değişik çalışmalarda SOS gelişme riski %20-30 dan %60'a kadar çok daha yüksek oranlarda rapor edilmiştir (1,3).

Patofizyoloji

Kondisyon rejimlerinde üretilen toksik metabolitler hepatositlerde hasara neden olur ve başlıca zone 3 hepatosit asinüsde yer alan sinüzoidal endotel hücrelerini aktive eder. Aktive sinüzoidal endotel hücreleri şişer, sinüzoidal bariyerde boşluklar oluşmasına neden olur. Kanın elementleri (eritrositler ve lökositler) selüler debris gibi bu boşluklarla disse mesafesindeki endotel hücreleri arasından geçebilir ve endotel zarını parçalar. Sonuçta venöz lümen progresif daralır, sinüzoidal venöz çıkış azalır ve post sinüzoidal portal hipertansiyon gelişir (1,2,4).

SOS patofizyolojisinde ana neden endotelial disfonksiyon ve mikrotrombüs formasyonu oluşmasıdır. Bu nedenle SOS tanısının koyulması ya da öngörülmesi için endotel ilgili biyomarkör panelleri araştırılmıştır. Ancak bu belirteçlerin validasyonu ve klinik uygulaması henüz oluşturulamamıştır (1,4). Son yıllarda laktat dehidrogenaz, kreatin ve trombositlere dayalı endotelial aktivasyon ve stres indeksi (EASIX) biyobelirteç paneli kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. İki bağımsız kohort çalışmasında allojenik HCT (EASIX-d0) gününde değerlendirilen EASIX, SOS insidansı ($p < 0.0001$), genel sağ kalım ve non-relaps mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucuna göre, SOS tanısı, ciddiyeti, tedavi başlanmasında EASIX-d0'ın rutin uygulamada kullanılabileceği düşünülmektedir (5).

Risk faktörleri

SOS gelişimi için risk faktörleri genellikle hastalık bağımlı ya da transplanta bağımlı faktörler olarak değerlendirilmektedir.

Transplant öncesi risk faktörleri

SOS gelişme riskini 3-10 kat artıran durumlar

Alıcı yaşının artması, serum transaminaz yüksekliği, hiperferritinemi (> 1000 ng/mL), önceden karaciğer hastalığı olması, talasemi, kronik myeloid lösemi, immun yetmezlik gibi hastalıklar, CMV seropozitifliği, transplant öncesi asiklovir kullanımı, parenteral beslenme kullanımı, genetik faktörler (GSTM1 polimorfizmi), sepsis sendromu (1,2).

SOS gelişme riskini >10 kat artıran durumlar

Transplantasyon öncesi serum bilirubin >1.5 mg/dL, gemtuzumab ozogamisın, inotuzumab ozogamisın, noretisteron kullanımı (1,2).

Transplant bağımlı risk faktörleri

Yüksek doz myeloablatif rejim, busulfan içeren rejim, siklofosamid kullanılmışsa öncesinde, TBI+siklofosamid-fludarabin içeren rejimler, allogenik transplantasyon, graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisinde kullanılan sirolimus+methotrexat+takrolimus, methotrexat+siklosporin, siklosporin içeren profilaksiler (1,2).

Klinik bulgular ve tanı

SOS klinik olarak diüretiklere cevap vermeyen hızlı kilo alımı, hiperbilirubinemi, ağırlı hepatomegali ile bulgu verir. Genellikle transplattan sonraki 21 gün içinde ortaya çıkar. Ayrıca geç başlangıçlı SOS olguları da European Society for Blood and marrow Transplantation (EBMT) tarafından tanımlanmıştır. Geç başlangıçlı SOS olguları pediatrik olgularda en az %16.7, adult olgularda % 39.3 olarak rapor edilmiştir. SOS hafif formda görülebileceği gibi, organ hasarı ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilecek kadar ciddi formlarda da görülebilir. Organ hasarı genellikle pulmoner ve renal fonksiyonları etkiler. Ciddi SOS'un yüksek mortaliteye sahip olması nedeni ile sarılık, hepatomegali, sıvı birikmesine bağlı kilo artışı ve asit gibi semptomların günlük takip edilmesi gereklidir (1,2,4).

Tanı kriterleri olarak Baltimore ve modifiye Seattle tanı kriterleri genellikle kullanılmaktadır. Sıvı yüklenmesine neden olabilecek

diğer durumlar, konstriktif perikardit, farklı yerden kaynaklı asit (pankreatik, şilöz), ilaca bağlı kolestaz, ilaca bağlı karaciğer hasarı, kolanjitis lenta, sepsis, enfeksiyöz hepatit, parenteral nutrisyon, kolestaz, hepatik GVHD hastalığı açısından ayırıcı tanı yapılmalıdır. Ancak bu tanı kriterleri çocukların %30'unun anikterik seyretmesi nedeni ile çocuklarda tam uygulanamamaktadır. EBMT çocuk ve adult için SOS ciddiyetine göre yeni tanı kriterleri belirlemiştir (Tablo 1 ve Tablo 2) (1).

EBMT tanı kriteri olarak adultlarda HKT'den sonraki 21 gün içinde ortaya çıkan ve bilirubin ≥ 2 mg/mL olması durumuna eşlik eden ağırlı hepatomegali, kilo artışı ve asit bulgularından ikisinin olmasını kabul etmiştir. Geç SOS ise transplantasyondan 21 gün sonra ortaya çıkar. Klasik olanla aynı özellikte olup histolojik olarak kanıtlanmış olmalı veya klasik SOS için dört kriterden ikisi (bilirubin ≥ 2 mg/mL, kilo artışı $>5\%$, ağırlı hepatomegali ve asit) ve SOS'un ultrason (US) veya hemodinamik kanıtı olması tanı için gereklidir (1,2,4).

Pediatrik grup için sınıflandırmada zaman sınırlaması yapılmamıştır. Tanı için aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin karşılanması gerekir. Açıklanamayan trombosit tüketimi ve transfüzyona dirençli trombositopeni, art arda 3 gün diüretik kullanımına rağmen açıklanamayan kilo alımı veya başlangıç değerinin %5 üzerinde kilo alımı, hepatomegali (görüntüleme ile doğrulanması daha iyi), asit, bilirubin artışı yada üç gün art arda bakılan değerde yükselme oluyorsa yada 72 saat içinde bilirubin ≥ 2 mg/mL olması (1,6).

Görüntüleme yöntemi olarak en fazla US kullanılır. US parankimal ve vasküler hasarları gösterebilir, kolay, ucuz ve yatak başı yapılabilmesi nedeni ile tercih edilmektedir. US ve dopler US pulmoner hipertansiyon belirtileri olan asit, hepatomegali, splenomegali, portal ven dilatasyonunu semptomatik SOS durumunda gösterebilir. Fokal karaciğer lezyonlarını göstermede magnetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi altın standart yöntemdir. Ancak kritik hastalarda kullanımı sınırlı olabilmektedir. Hepatik biyopsi hastaların trombositopenisi olması ve kanama riski nedeni ile histolojik tanı için rutin olarak önerilmemektedir. Hepatik venöz basınç ölçümü pulmoner hipertansiyonun ayırt edici özelliği olup, SOS tanısı için çok spesifiktir ve değerinin

>10 mmHg olması anlamlıdır. Ancak invaziv bir işlem olması nedeni ile kullanımı sınırlıdır (1,2,4).

Profilaksi

Profilaksi için çeşitli farmakolojik ilaçlar denenmiştir. Heparin, antitrombin, prostoglandin E1, pentoksifilin ve ursodeoksikolik asit SOS engellenmesi için kullanılmıştır. Ursodeoksikolik asitin inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve ekspresyonunu modüle ederek ve immunomodülatör etki yaparak karaciğeri koruyucu olduğu gösterilmiştir. Randomize kontrollü yapılan çalışmalarda ursodeoksikolik asit kullanımının SOS mortalite ve insidansını azalttığı gösterilmiştir. Heparinin profilakside kullanımı yapılan çalışmalarda sonuçların karışık olması nedeni ile tartışmalıdır. Antitrombin ve pentoksifilin etkili bulunmamıştır. Prostoglandin E1' de sonuçların iyi olmaması ve toksisite nedeni ile önerilmemiştir (1,8,9).

Defibrotid orta-ciddi SOS tedavisinde kullanılan kayıtlı tek ilaçtır. Mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Defibrotid antifibrinolitik ve antitrombotik etkilidir, trombosit adezyon ve aktivasyonunu azaltır, vasküler permeabiliteyi azaltır. Defibrotid'in yüksek riskli pediatrik SOS hastalarında profilakside etkili olduğu bulunmuştur. Çalışma SOS gelişme risk faktörü olan ve myeloablatif hazırlık rejimi kullanan 356 hastada yapılmıştır. Hastalar hazırlığın ilk gününden +30. HKT gününe kadar ($n=180$), ya da ek tedavi verilmeyecek ($n=176$) kadar 25 mg/kg defibrotid alacak şekilde randomize edilmiştir. Profilaksi alanlarda HKT'den 30 gün sonra anlamlı derecede düşük SOS insidansı (%12'ye karşı %20) olduğu görülmüştür (10). Yapılan birçok çalışmada profilaktik defibrotid kullanımının hem yetişkin hemde çocuklarda SOS insidansını azalttığı rapor edilmiştir. Defibrotidle yapılan çalışmalarda 25 mg/kg gün en az 21 gün kullanılmasının etkili olduğu gösterilmiştir (8,10).

Tedavi

SOS tedavisi destekleyici bakım ve klinik izleme dayanmaktadır. Destekleyici bakımda hastalar dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Hastaların terapötik ölçümleri yapılmalı, parasentez, torasentez, oksijen tedavisi, analjezik tedavisi, gerekirse hemo-

**16. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve
Hücre Tedavileri Kongresi
7 - 9 Mart 2024, Antalya**

Tablo 1. Modifiye Seattle, Baltimore ve EBMT, Adultlarda (A) ve Çocuklarda (B) Tanı Kriterleri (1)

(A) ADULTS			
Modified Seattle criteria ^a	Baltimore criteria ^a	EBMT criteria ^a	
Presentation within 20 d from HSCT of ≥ 2 of the following: – Bilirubin >2 mg/dL – Hepatomegaly, right-upper quadrant pain – Weight gain $>2\%$ over baseline due to fluid retention	Within 21 d from HSCT bilirubin ≥ 2 mg/dL and at least 2 of the following: – Painful hepatomegaly – Weight gain $>5\%$ – Ascites	Classical VOD/SOS ^a Within 21 d from HSCT bilirubin ≥ 2 mg/dL and ≥ 2 of the following: – Painful hepatomegaly – Weight gain $>5\%$ – Ascites	Late-onset VOD/SOS ^a Classical SOS beyond day 21, OR Histologically proven SOS OR ≥ 2 of the classical criteria AND ultrasound (US) or hemodynamic evidence of SOS
(B) CHILDREN			
No time onset limitation for SOS/VOD occurrence			
The presence of ≥ 2 of the following parameters ^b :			
• Unexplained refractoriness to platelets transfusions defined as ≥ 1 weight-adjusted platelet substitution/day to maintain institutional transfusion guidelines.^c • Otherwise unexplained weight gain on 3 consecutive days despite the use of diuretics or a weight gain $>5\%$ above baseline value • Hepatomegaly (best if confirmed by imaging such as US, CT or MRI) above baseline value measured pre-HSCT • Ascites (best if confirmed by imaging such as US, CT or MRI) above baseline value measured pre-HSCT • Increase of bilirubin above baseline value on 3 consecutive days or bilirubin ≥ 2 mg/dL within 72 h			
^a These symptoms/signs should not be attributable to other causes.			
^b With the exclusion of other potential differential diagnoses.			
^c One or more weight-adjusted platelet substitution/day to maintain institutional transfusion guidelines.			
CT, computed tomography; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; MRI, magnetic resonance imaging; US, ultrasonography.			

Tablo 2. EBMT, SOS Ciddiyetine Göre Adultlarda (A) ve Çocuklarda (B) Tanı Kriterleri (1)

	Mild	Moderate	Severe	Very severe
(A) ADULTS				
Time since first symptoms	>7 d	5–7 d	≤ 4 d	Any time
Bilirubin (mg/dL)	≥ 2 to <3	≥ 3 to <5	≥ 5 to <8	≥ 8
Kinetics of bilirubin increase			Doubling in 48 h	
AST, ALT ($\times$ UNV)	≤ 2	>2 to ≤ 5	>5 to ≤ 8	>8
Weight gain (%)	<5	≥ 5 to <10	≥ 5 to <10	≥ 10
Creatinine ($\times$ baseline pre-HSCT)	<1.2	≥ 1.2 to <1.5	≥ 1.5 to <2	≥ 2 or other data of MOD
(B) CHILDREN				
Liver function tests (AST, ALT, GLDH) ^a	$\leq 2\times$	>2 and $\leq 5\times$		$>5\times$
Persistent platelets refractoriness ^a	<3 d	3–7 d		>7 d
Bilirubin (mg/dL) ^{a,b}		<2		>2
Ascites ^a	Minimal	Moderate		Need of paracentesis
Kinetics of bilirubin increase				Doubling within 48h
Coagulation		Normal	Impaired	Impaired coagulation with need of replacement of coagulation factors
Renal function GFR (mL/min)	89–60	59–30	29–15	<15
Pulmonary function (oxygen requirement)	<2 L/min	>2 L/min	Invasive pulmonary ventilation (including CPAP)	
CNS impairment		Absent		New onset cognitive impairment
Patients belong to the category that fulfills ≥ 2 criteria. If patients fulfill ≥ 2 criteria in two different categories, they should be classified in the most severe category, in the presence of two or more risk factors for SOS, patients should be in the upper grade.				
^a Presence of two or more of these criteria qualifies for an upgrade to CTCAE level 4 (very severe SOS/VOD).				
^b Excluding preexistent hyperbilirubinemia due to primary disease.				
ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; CNS, central nervous system; CPAP, continuous positive airway pressure; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; GFR, glomerular filtration rate; GLDH, glutamate dehydrogenase; MOD, multi-organ dysfunction.				

dializ veya hemofiltrasyon açısından hasta-
lar değerlendirilmelidir (1,8,11).

Defibrotid kullanımı, HKT sonrası, renal
veya akciğer disfonksiyonu gelişen, ciddi
SOS olan çocuk ve yetişkin hastaların teda-
visinde onaylanmıştır (11,12). Çok merkezli
prospektif randomize faz 2 yapılan çalış-
mada 25 mg/kg/gün ile 40 mg/kg/gün
dozu karşılaştırılmış ve etkinlik açısından
anlamlı fark bulunmamıştır. Uluslararası
1998-2009 yılları arasında çoklu organ
fonksiyon bozukluğu olan ve olmayan SOS
hastalarında yapılan çalışmada +100 gün-
lük genel sağ kalım toplamda %54, 25 mg/
kg/gün doz alanda %58, çocuklarda %65,
yetişkinlerde %46 bulunmuş. Çoklu organ
fonksiyon bozukluğu olmayan hastaların
hayatta kalma oranı %65 iken çoklu organ
fonksiyon bozukluğu olan hastalarda %40
olduğu görülmüştür (11).

Kortikosteroidler de SOS tedavisinde kul-
lanılmaktadır, ancak enfeksiyon riski nede-
ni ile kullanımına dikkat edilmelidir. Doku
plazminojen aktivatörü ve N asetil sisteinde
kanama riski ve etkinliğinin iyi olmaması
nedeni ile önerilmemektedir (1,2).

Tedaviye cevapsız ve ilerleyici olgularda
prognoz kötüdür. Transjuguler intrahepa-
tik portosistemik şant denenmiş, sonuçları
kötü olması nedeni ile çok önerilmemek-
tedir. Karaciğer transplantasyonu da teda-
viye cevapsız, ilerleyici SOS olgusu olan
birkaç vakada denenmiş, ancak çok öneril-
memektedir (2,4).

Sonuç olarak SOS tanısı hala klinik bul-
gulara dayanmaktadır. Tanı koyduracak
biyomarkırlar henüz tanımlanmamıştır.
Ancak günümüzde multidisipliner yakla-
şım ile çalışan merkezlerin ve yoğun bakım
desteklerinin artması, hastaların risk sınıf-
lamasının daha iyi yapılabilmesi ve erken
tedaviye başlanabilmesi nedeni ile çoklu
organ yetmezliği gelişiminin önlenmesi
sonucunda hastaların HKT sonrası sağ kalı-
mı daha iyidir.

Kaynaklar

1. Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, Sessa M, DeFrancesco I, Arpinati M, et al. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2020; Front. Immunol. 11:489.
2. Cairo MS, Cooke KR, Lazarus HM, Chao N. Modified diagnostic criteria, grading classification and newly elucidated pathophysiology of hepatic SOS/VOD after haematopoietic cell transplantation. Br J Haematol. 2020; 190(6): 822-836.
3. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2010; 16, 157-168.
4. Mohty M, Malard F, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, Bader P, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a refined classification from the European society for blood and marrow transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplantation. 2023; 58:749-754.
5. Jiang S, Penack O, Terzer T, Schult D, Majer-Lauterbach J, Radujkovic A, et al. Predicting sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic stem cell transplantation with the EASIX biomarker panel. Haematologica. 2021;106:446-53.
6. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, Balduzzi A, Cesaro S, Dalle JH, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/venoocclusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018; 53:138-45.
7. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic transplantation. Br J Haematol. 2015; 168:481-91.
8. Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk Factors for Development of and Progression of Hepatic Veno-Occlusive Disease/ Sinusoidal Obstruction Syndrome. Biol Blood Marrow Transplant, 2019; 25, 1271-1280.
9. Dalle JH, Giralt SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 2016; 22, 400-409.
10. Corbacioglu S, Cesaro S, Faraci M, Valteau-Couanet D, Gruhn B, Rovelli A, et al. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2012; 379:1301-9.
11. Corbacioglu S, Carreras E, Mohty M, Pagliuca A, Boelens JJ, Damaj G, et al. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease: final results from the international compassionate-use program. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22:1874-82.
12. Mohty M, Blaise D, Peffault de Latour R, Labopin M, Bourhis JH, Bruno B. Real-world use of defibrotide for veno-occlusive disease/ sinusoidal obstruction syndrome: the DEFIFrance Registry Study Bone Marrow Transplantation, 2023; 58:367-376;

İmmün Yetmezlikte Allojeneik Naklin Yeri

Dr. Barış KUŞKONMAZ

Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Doğuştan immünite bozuklukları (DİB) veya primer immün yetmezlikler, immün sistemi düzenleyen genlerde mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, heterojen klinik özelliğe sahip hastalıklardır. Enfeksiyonlara yatkınlığın artması klasik klinik belirtili olsa da, otoimmünite, immüendisregülasyon ve malignansi gibi enfeksiyöz olmayan bulgular da sıklıkla eşlik eder. DİB ölümlü sonuçlanabileceği gibi, yaşam kalitesini bozan ağır sekeller de önemli sorunlara yol açar. Bu hastaların izleminde multidisipliner yaklaşım büyük önem sahiptir. Ayrıca bu hastaların bir kısmına DİB tanısı konulamadığı da düşünülmektedir.

Yeni nesil sekanslama yöntemlerinin gelişmesi ile beraber DİB ile ilgili birçok yeni gen ve hastalık tanımlanmakta ve bunların sayıları hızla artmaya devam etmektedir. Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği doğuştan immünite bozuklukları sınıflama sistemi 2024 yılında yayınlanan güncel raporunda, DİB için 499 genetik bozukluk ve 598 hastalık tanımlamıştır. Aynı zamanda etkilenen yeni yolların keşfedilmesi ve bu bozuklukların moleküler temellerinin giderek daha fazla anlaşılması yeni tedavi seçenekleri için de fırsatlar sunmuştur.

Çocuklarda nakil

Çocuk DİB hastalarında allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) güvenli ve küratif olan, altın standart bir tedavi yöntemidir. Kesin endikasyon durumunda nakil, sonuçları olumsuz olarak etkileyecek ağır enfeksiyonlar ve immün aracılı komplikasyonlar gelişmeden erken dönemde yapılmalıdır. Kesin nakil endikasyonu varlığında; sonuçları olumsuz olarak etkileyecek ağır enfeksiyonlar ve immün aracılı komplikasyonlar gelişmeden, erken dönemde nakil yapılmalıdır. Çocuklarda, özellikle nakil sırasında organ ve doku hasarı/enfeksiyon yükü yoksa, nakil ile yaşam oranları oldukça yüksek düzeylere ulaşmıştır. Buna bağlı olarak nakil sayıları istikrarlı şekilde artmaktadır. Çocukluk çağı DİB’da nakil endikasyonları “European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)” ve “The American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)” gibi gruplarca belirlenmiş olup yeni verilere göre düzenli olarak revize edilmektedir.

Erişkin yaşa kalan doğuştan immünite bozuklukları tanısı ve nakli

DİB’de başlangıç bulguları çoğunlukla çocukluk çağında görülse de tanı erişkin yaşlara kadar gecikebilir. Son yıllarda DİB tanısı gruplarında ve tanı yaşlarında değişiklik olmuş adolesan ve erişkin yaşta tanı alan hasta sayısı önemli ölçüde artmıştır. Bunun nedenleri; semptomların geç yaşta başlaması veya klinik bulguların yaşamın ilerleyen dönemlerinde ağırlaşması olabilir. Ayrıca bu hastalarda, genetik tanının olmaması veya uygun donörün yaşamın ilerleyen dönemlerinde bulunabilmesi nedeniyle nakil erişkin yaşlara da kayabilir. Aynı zamanda; etkili destekleyici bakım nedeniyle yaşam beklentisinin iyileştirilmesi, bazı DİB hastalarının erişkin yaşlarda nakle uygun hale gelmesine olanak tanıyabilir. Bu nedenlerle, erişkin nakil hekimleri HKHN’ne ihtiyaç duyan DİB hastaları ile giderek daha fazla karşılaşılır.

Erişkin hastalarda nakil başarısında artış

Erişkin DİB hastalarında daha önceki yıllarda nakil ilişkili mortalite riskinin yüksek olduğu düşüncesiyle nakil yaygın değildi ve ileri derecede morbiditesi olan hastalarda son çare olarak kullanılıyordu. Fakat bu durum hasta seçimi konusunda daha fazla bilgi sağlayan gelişmiş tanı yöntemleri, hastalıkların doğal seyrinin daha iyi anlaşılması ve nakil uygulamalarındaki gelişmeler sonucunda değişmiştir. Son zamanlardaki yayınlarda erişkin hastalarda nakil sonuçlarının çocuklar ile karşılaştırılabilir duruma geldiği bildirilmiş ve bu da ağır klinik ile seyreden erişkinlerde nakli önemli bir tedavi seçeneği haline getirmiştir. Üstelik, özelleşmiş merkezlerde, ilerlemiş hastalığı olan daha büyük yaştaki erişkinlerde, azaltılmış toksisite hazırlık rejim kullanımı ile başarılı nakil sonuçları ve yaşam kalitesinde artış beklenebilir.

Erişkinlerde nakil endikasyonları

Erişkinlerde nakil endikasyonları çocuklardaki kadar iyi tanımlanmış olmasa da, nakil sayılarının artması ile beraber, erişkin hastalar da EBMT ve ASTCT endikasyon listelerine eklenmiştir (Tablo 1, Tablo 2). Erişkin DİB hastalarında nakil ile ilgili yayınlarda en sık nakil endikasyonları olarak, kronik granüloematöz hastalık, primer hemofagositik lenfhistiyozis, GATA2 eksikliği Wiskott-Aldrich sendromu olarak bildirilmiştir. Özelleşmiş merkezlerde çok daha geniş yelpazedeki tanılarda nakil yapılmaktadır. Sonuç olarak, DİB'de giderek artan sayıda nakiller yapılmaya devam etmektedir.

Erişkinlerde nakil ile ilgili kapsamlı çalışma örnekleri

Erişkin DİB'lerde yapılan nakiller ile ilgili yayınların ve verilerin azlığı nedeni ile (EBMT) ve "The European Society for Immunodeficiencies (ESID)" tarafından çok merkezli ve 329 hastayı (yaş aralığı 15-62,5) kapsayan bir çalışma yapılmıştır. Median 44,3 aylık izlem süresinde toplam 1 ve 5 yıllık toplam yaşam %78 ve %71; olaysız yaşam %65 ve %62 olarak bulunmuştur. Ağır akut graft versus host hastalığı (GVHH) (%8) ve yaygın kronik GVHH (%7) oranları düşüktür. Tek değişkenli analizlerde total yaşam ve hastalıklı yaşam primer antikor eksikliği, bronşiektazi, splenektomi, hepatik komorbidite ve nakil komorbidite indeksi daha yüksek olanlarda daha düşüktür. Çok değişkenli analizlerde olaysız yaşam süresi DİB-ilişkili komplikasyon sayısı daha yüksek olanlarda daha düşüktür. Bu çalışmada ne yaştan ne de donör özelliğinin total yaşam ve hastalıklı yaşam üzerinde etkili bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.

Kronik granüloematöz hastalığı olan (KGH) 635 çocuk, 77 erişkin hastayı içeren literatürdeki en kapsamlı EBMT çalışmasında, 18 yaştan büyük hastalarda nakil sonrası üç yıllık total yaşam ve olaysız yaşam sırasıyla %76 ve %69 olarak bulunmuştur. Bir antijen uyumsuz donörden nakil yapılması ile toplam yaşam ve olaysız yaşam süresi arasında ilişki bulunmuştur. Hazırlık rejimi seçiminin, total yaşam ve olaysız yaşamı etkilemediği gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde, ileri yaşlarda yaşam süresinde azalma ve kronik GVHH'da artış olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak KGH'de nakil ile tüm yaşlarda, düşük graft başarısızlığı oranı ile, mükemmel sonuçların elde edildiği raporlanmıştır.

Daha büyük yaştaki hastalar ve bir antijen uyumsuz nakillerde daha az başarılı sonuçların elde edildiği belirtilmiştir.

Çok merkezli 87 erişkin HLH hastası ile en büyük seri olan EBMT çalışmasında nakil sonrası 3 yıllık ve 5 yıllık yaşam süresi %44 olarak bulunmuş; 15 aydan uzun süre izlenen 39 hastada sadece 3 hastanın öldüğü bildirilmiştir. Relaps oranı %21 iken, relaps dışı mortalite oranı %36 olarak bulunmuştur. Daha küçük yaştaki (<30 yaş) hastalarda toplam yaşam oranı %59 ile daha iyidir. Azaltılmış yoğunlukta rejim ile miyeloablantif hazırlık rejimleri arasında, yaşam açısından fark bulunmamıştır.

Erişkinlerde nakil sonuçları üzerine etkili faktörler

Genel olarak hastalık tipi ve nakil öncesi komorbiditeden bağımsız olarak; nakil sonuçları için başlıca risk faktörleri; nakil zamanında aktif enfeksiyon olması, organ fonksiyon bozukluğunun durumu, donör tipi ve hasta yaşıdır. İlk bulgulardan nakle kadar geçen sürenin kısa olması, rezistan ve refrakter enfeksiyon gelişme riski ile inflamasyon ve otoimmünite ilişkili organ hasarı riskini azaltır. Çeşitli çalışmalarda nakil sırasındaki yaştan (adölesan, genç erişkin, daha büyük hastalar) gerek GVHH ve gerekse de toplam yaşam üzerinde etkili bir parametre olmaya devam ettiği bildirilmiştir.

Erişkinlerde nakle özel önemli konular

Nadir görülen bu hastalıklarda, hastalığın doğal seyrinin anlaşılması, yalnızca konvalesan tedavi ile sonuçların öngörülmesi, nakil endikasyonları ve optimal zamanı, donör seçimi, hazırlık rejimleri ve DİB spesifik nakil yaklaşımlarının netleştirilmesi konusunda daha çok veriye ihtiyaç vardır. Hazırlık rejimi tipi olarak; erişkin hastalar ve HKHN-komorbidite indeksi yüksek olan hastalarda toksisiteyi azaltmak için azaltılmış yoğunlukta rejim (C, D, E) tercih edilir. Son 3 yıldaki yayınlarda azaltılmış yoğunlukta rejim ile naklin güvenli şekilde yapıldığını ve çocuk hastalara benzer sonuçların elde edildiği raporlanmıştır. Optimal nakil zamanı konusundaki soru işaretleri halen devam etmektedir. Çocuklarla karşılaştırıldığında erişkinlerde GVHH riskinin artmış olması özellikle dikkate alınmalıdır. Tam remisyon sağlanamasa da otoimmünite ve

Tablo 1. Erişkinlerdeki doğuştan immünite bozukluklarında önerilen EBMT nakil endikasyonları

Tam uyumlu kardeş	Tam uyumlu akraba dışı	Uyumlu olmayan alternatif donör
Klinik opsiyon/grade II	Klinik opsiyon/grade II	Klinik opsiyon/grade II

EBMT: "European Society for Blood and Marrow Transplantation"

Tablo 2. Erişkinlerdeki doğuştan immünite bozukluklarında önerilen ASCT

Hemofagositik sendrom, refrakter	Standart
Yaygın değişken immünyetmezlik	Standart, nadir endikasyon
Wiskott-Aldrich sendromu	Standart, klinik kanıt mevcut
Kronik granüloematöz hastalık	Standart, nadir endikasyon

ASCT: "The American Society for Transplantation and Cellular Therapy"

otoinflamasyonun (ör; kolit, akciğer hastalığı) kontrol altında alınması önerilir. HKHN komorbidite indeks skoru, nakil sonrası yaşam için, malign olmayan hastalıklarda değerli olsa da DİB-spesifik risk faktörlerinin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bunların dışında, erişkin nakillerde özellikle dikkat edilmesi gereken noktalar arasında; fertilitite ve aile planlaması, psikososyal iyilik hali, nakil öncesi hedefe yönelik tedaviler, dikkatli donör ve hazırlık rejimi seçimi ve multidisipliner izlem ve tedavi planlaması sayılabilir.

Sonuç

DİB'li erişkinlerde HKHN hızla gelişen bir alandır. Son yıllardaki yayınlarda, naklin iyi seçilmiş erişkinlerde çocuklardaki kadar başarılı şekilde uygulanabileceği bildirilmiştir.. Bununla beraber DİB'in heterojen doğası, komplikasyonlarının çeşitliliği ve bu konuda halen yeterli verinin olmaması, nakil konusunda karar vermeyi güçleştirir. Naklin uygun olduğu erişkin hastaların belirlenmesinde, hem hastalığın hem de nakil sürecinin detaylı şekilde anlaşılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Önümüzdeki yıllarda erişkin hastalarda hem nakil sayısının hem de nakil yapılan hastalık çeşitlerinin artacağı düşünülmektedir. DİB'li hastalarda nakil sonuçlarının değerlendirildiği uluslararası çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Aynı zamanda fonksiyonel immün rekonstrüksiyon, hücre alt grup kimerizmi, yaşam kalitesi, psikososyal durum ve geç yan etkiler konusunda kapsamlı prospektif çalışmalar da yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Marçais A, Mahlaoui N, Neven B, et al. Curative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced toxicity conditioning in adults with primary immunodeficiency. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(10):1520-1530.
2. Burns SA, Morris EC. How I use allogeneic HSCT for adults with inborn errors of immunity. *Blood.* 2021;138(18):1666-1676.
3. Yu JE. New primary immunodeficiencies 2023 update. *Curr Opin Pediatr.* 2024;36(1):112-123.
4. Cordero E, Goycochea-Valdivia W, Mendez-Echevarria A, et al. Executive Summary of the Consensus Document on the Diagnosis and Management of Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3342-3347.
5. Eddens T, Mack M, McCormick M, et al. Trends in Pediatric Primary Immunodeficiency: Incidence, Utilization, Transplantation, and Mortality. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(1):286-296.
6. Morris EC. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with primary immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):649-660.
7. Albert MH, Slatter MA, Gennery AR, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: an EBMT Inborn Errors Working Party analysis. *Blood.* 2022; 31(139):2066-2079.
8. Chiesa R, Wang J, Blok HJ et al. Hematopoietic cell transplantation in chronic granulomatous disease: a study of 712 children and adults. *Blood.* 2020;136(10):1201-1211.
9. Albert MH, Sirait T, Eikema DJ, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adolescents and adults with inborn errors of immunity: an EBMT IEWP study. *Blood.* 2022;140(14):1635-1649.
10. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(8):1217-1239.
11. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(7):1247-1256.
12. Lankester AC, Albert MH, Booth C. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052-2062.
13. Machowicz R, Suarez Wiktor-Jedrzejczak W, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult HLH: a retrospective study by the chronic malignancies and inborn errors working parties of EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(5):817-823.

Akut Miyeloblastik Lösemide Nakil Sonrası Rölapsı Önlemek İçin Yapılabilecek Neler Var?

Dr. Barış MALBORA

Yeni Yüzyıl Üniversitesi, İstanbul

AML hastalarının prognozu, sitogenetik, mutasyon durumu, yaş ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak değişmektedir. Çoğu hasta standart indüksiyon kemoterapisi ile tedavi edilir ve bunların %70-80'inde tam remisyon elde edilir. Allojenik nakil, özellikle kötü veya orta riskli AML hastalarında küratif bir tedavi yöntemidir. Ancak, AML hastalarında relaps, allojenik nakilden sonra tedavi başarısızlığının önemli bir nedenidir. Nakilden sonraki ilk 1-2 yılda AML hastalarının %20-30'u nüks eder ve bu hastaların prognozu çok kötüdür. Dolayısıyla, özellikle nüks riski yüksek AML hastaları için nakil sonrası nüksü önleyici müdahalenin önemi büyüktür. Birkaç çalışma, allojenik nakilden sonra erken nüks eden hastaların, nakilden sonra geç nüks edenlere kıyasla daha kötü bir sağkallıma sahip olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, nakilden hemen sonra nakil sonrası nüks önleme için mümkün olan en kısa sürede profilaktik tedavi başlatmanın önemini göstermiştir.

Ayrıca, yüksek riskli karyotip, mutasyonlar ve moleküler belirteçler, ileri evre hastalık ve/veya MRD varlığı gibi yüksek nüks riski ile ilişkilendirilen nakil öncesi parametrelerin tanınması, nakil sonrası idame stratejilerinden faydalanacak hasta grubunun belirlenmesini sağlar. Sekonder AML, karmaşık sitogenetik veya sekonder tip mutasyonlar olumsuz hastalık özelliklerine sahip olma eğilimindedir. Nakil sonrası AML nüks riski ile ilişkilendirilen diğer faktörler, nakil öncesi veya nakil sonrası MRD varlığı, azaltılmış yoğunluklu rejimlerin kullanımı, kronik GVHD'nin olmaması, donör kimerizm kaybı, yeni gelişen mikst kimerizm ve T-hücre depresyonunun veya post-transplant siklofosamid gibi daha immünsüpresif GVHD profilaksisinin kullanımıdır, ancak bu konu hala tartışmalı bir konudur.

Allojenik kemik iliği transplantasyonu sonrası nüksün biyolojik temelleri

Nüks, nakil başarısızlığının başlıca nedenidir. Tanıda, WT1, FLT3, DNMT3A ve TP53 genlerindeki mutasyonlar, nakil sonrası nüks riskinde artışla ilişkilidir. Nakil sonrası nüksün temelinde, GVL etkisine dirençli alt klonların varlığı yatar. Nakil sonrası nüks mekanizmaları, kemoterapi sonrası nüks mekanizmalarından farklı olabilir ve genellikle T-hücre alloreaktivitesinden kaçma temeline dayanır. Ayrıca, *in vitro* çalışmalar, nakil sonrası nüks AML hücrelerinin interferon- γ 'ya maruz kaldığında HLA sınıf-II moleküllerinin ifadesinin normal seviyelere döndüğünü göstermiştir. Bu, HLA sınıf-II moleküllerinin regülasyonunun epigenetik mekanizmalara bağlı olduğunu ve hipometilasyon ajanlarının nakil sonrası hastalık nüksünü önleme aktivitesini açıklayabilir.

İmmüniteden kaçma mekanizmaları, uyumsuz HLA haplotipinin genomik kaybı, anti-enflamatuar faktörlerin üretimi ve/veya pro-enflamatuar sitokin üretiminin kaybı, immün-c *checkpoint* ligandı ifadesi tarafından immünsüpresyon, metabolik olarak aktif enzimlerin salınımı ve yeni mutasyonlarının edinilmesini içerir. Nüks sırasında uyumsuz HLA haplotipi kaybının belgelenmesi klinik açıdan önemlidir. Bu durumda, immünsüpresif tedavinin erken kesilmesi ve GVL etkisini artırmak amacıyla DLI uygulaması etkisiz ve potansiyel olarak zararlı olabilir. Ayrıca, nüks sırasında HLA haplotipinin kaybı, ikinci bir nakil durumunda dikkate alınmalıdır. Çünkü orijinal donörden yapılan yeniden nakil işe yaramazken, alternatif donörlerin kullanımı önerilir.

IL-15, normal koşullarda miyeloid progenitörler tarafından üretilen bir pro-enflamatuvar sitokindir. IL-15'in üretiminde azalma, T hücre ve NK hücre aktivasyonunu azaltabilir. Bu da GVL etkisini azaltabilir. Gerçekten de nakil sonrası 14. günden sonra ölçülen düşük IL-15 seviyeleri nüks ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, FLT-3 mutasyonlu AML hücreleri üzerinde yapılan *in vitro* çalışmalar, IL-15 üretiminde azalma göstermiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, FLT-3 inhibitörü sorafenib'in FLT-3 AML hücrelerinde IL-15 üretimini artırdığını ve ATF4 transkripsiyon faktörünün inhibisyonu aracılığıyla lösemi hücrelerinde IRF7-IL-15 aks aktivasyonuna neden olarak çalıştığını göstermiştir.

Nakil sonrası MRD'nin, post-transplant nüks riski üzerine etkisi

AML hastalarında kemoterapi tedavisini takiben MRD'nin varlığı nüks riskini belirgin şekilde gösterir. Ayrıca, nakil öncesi MRD'nin, nakil sonrası nüks riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. MRD pozitifliği olan ve azaltılmış yoğunluklu rejim altında nakil yapılan hastalarda nüks riskinin, MRD pozitifliği olmayanlara göre çok daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Özellikle, nakil öncesi MRD varlığına bağlı nüks riskindeki bu fark, miyeloablatif rejim alanlarda belirgin değildir. Nakil öncesi MRD pozitifliğinin MRD negatif durumla kıyaslandığında mortalite ve nüks için bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Allojenik nakil sonrası MRD durumu, hastaları nüks riskine göre sınıflandırmasında klinik fayda sağlar. Nakil sonrası MRD tespit edildiğinde zamanında terapötik müdahale gereklidir. Bu bağlamda, nakil sonrası MRD durumu, nakil öncesi MRD durumuna kıyasla nüks riski için daha fazla prediktif görünmektedir.

İdame tedavisi kavramı: Post-transplant idamenin temel amacı, mevcut laboratuvar tekniklerle tespit edilemeyen herhangi bir kalıntı lösemiye elimine ederek doğrudan bir antilösemik etki oluşturma yanı sıra GvHD riskini artırmadan GvL etkisini uyarmaktır.

Genel olarak, remisyonadaki hastalar için standart tedavi, her hastada nüks riskine göre yönetilen bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları ile nüks açısından yakın takiptir. Bu yaklaşımın faydası, nüks olmayan hastaların transplant sonrası ek kemote-

rapotiklerin herhangi bir etkisinden muaf olmalarıdır. Bununla birlikte, AML'li hastaların yaklaşık %40'ı nakilden sonra nüks olup, bu hastalar, %20'nin altında olan 2 yıllık genel sağkalım oranları ile son derece kötü prognoza sahiptirler. İdeal bir idame tedavide, hastaların ilacı kolay alması ve maksimum etki için nakilden hemen sonra başlatılabiliyor olması gerekir. Donör hematopoetik engraftını etkilememeli ve özellikle GVHD gibi transplantasyonla ilişkili yan etkilere neden olmamalıdır.

Allojenik nakil sonrası idame tedavisi kimlere verilmelidir?

Nakil sonrası idame tedavisinden fayda görecekt nüks riski yüksek hastalar, çeşitli faktörlere sahiptir. Bu faktörler arasında hastalığın genetik yapısı, karyotip ve/veya mutasyon profilleri, önceki tedaviye verdikleri yanıt, ayrıca nakil öncesi MRD durumu bulunmaktadır. Ayrıca, donör tipi, hazırlama rejimi yoğunluğu ve kronik GVHD'nin olmaması yer almaktadır.

Post-transplant idame tedavisi için, nüks riski yüksek olan hastaların uygun seçilmesi başarının anahtarıdır. Nakil sonrası nüks riski düşük olan hastalar için, post-transplant idame tedavisi, idame tedavisinden kaynaklanan toksisite riskini getirebilirken, idame tedavisinden sağlanacak fayda minimal olabilir. Bu nedenle, post-transplant idame tedavisinin planını nüks riski daha yüksek olan hastalara, özellikle başlangıçtaki sitogenetik/mutasyonel risk temelinde, sekonder/terapiye bağlı AML'li hastalar, önceki tedaviye yanıt veya mümkünse nakil öncesi veya sonrası MRD durumuna dayanarak yapmak mantıklı olacaktır.

Nakil sonrası idame tedavinin mantığı:

Allojenik nakil sonrası belirgin hematolojik nüksü önlemenin çeşitli yolları vardır. Bunlar arasında idame tedavisi ve preemptif tedavi yer alır. Nakil sonrası MRD'nin varlığı, idame tedavisi ile preemptif tedavi arasındaki farkı belirler. İdame tedavisi, MRD durumuna bakılmaksızın nakilden sonra başlatılan tedaviyi ifade eder. Ancak nakil öncesinde tanımlanan hastalık riskine dayanır. Preemptif tedavi ise, MRD varlığının bir işareti veya kanıtı olduğunda verilen herhangi bir tedaviyi ifade eder. Bu da yakın nüks riskinin beklenildiğini ima eder. Bu nedenle, klinik bir nüks gelişmeden önce müdahaleler, nakil öncesindeki hasta-

lık riskine bakılmaksızın yapılmalıdır. Tedavi modalitesinin seçimi için, idame tedavisi minimal toksisite ile önleyici bir müdahale içermeli, ancak önemli ve muhtemelen ölümcül risk eklememelidir. Preemptif tedavi ise muhtemelen nüks riski nedeniyle toksisiteyi artırabilecek herhangi bir tedavi içerebilir.

İdame tedavisinin amacı, nüks riskini azaltmak ve tedaviye bağlı toksisite veya mortaliteyi artırmadan genel sağkalımı iyileştirmektir. Bu strateji, lösemi hücre popülasyonlarını hedef almayı, anti-lösemik hedefli tedaviyi artırmayı, lösemik hücrelerde epigenetik profilleri tersine çevirmeyi veya GVL etkisini artırmayı ve lösemik hücre popülasyonlarını ortadan kaldırmak için T hücre etkinliğini artırmayı hedefler. Hangi yaklaşım seçilirse seçilsin, bu tür bir müdahalenin gecikmeksizin mümkün olduğunca erken başlatılması, böylece aşikâr nüksü yaşamadan önce hastalığın minimum kalıntısının ortadan kaldırılmasına ve/veya GVL rekonstitüsyonunun hızlandırılmasına olanak tanır.

Allojenik nakil sonrası, hastalara genellikle immünsüpresif tedavi verilir. Ayrıca, olası ilaç etkileşimleri de dikkate alınmalıdır. Birçok idame ilacı, antifungal azoller, kalsinörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri gibi diğer ilaçlarla etkileşime girebilir. Bu ilaç etkileşimleri, ilaçla ilgili toksisiteyi artırabilir ve ciddi yan etkilere yol açabilir. Bu da gereksiz toksisitelere neden olabilir. Nakil sonrası aktif GVHD ve/veya aktif fırsatçı enfeksiyonların varlığı, post-transplant idame tedavisinin başlatılma kararını zorlaştırabilir.

Potansiyel post-transplant idame tedavisi seçenekleri

Lösemi hücrelerinin epigenetik yolaklarını hedefleme

Hipometile edici ajanlar: Post-transplant idame tedavisinde en çok çalışılan ilaçlar kabul edilebilir güvenlik profilleri nedeniyle azasitidin ve desitabin gibi HMA'dır. Çalışmalar azasitidin doğrudan antilösemik etkisinin yanı sıra lösemik hücrelerde tümör antijenlerini up-regüle edebileceğini, CD8+ tümör spesifik T hücrelerini aktive edebileceğini ve regülatuar T hücresi aktivitesini indükleyebileceğini göstermektedir. Bu da eş zamanlı bir GvHD artışı olmaksızın GvL etkisini artırır.

Histon deasetilaz inhibitörleri: Histon deasetilaz inhibitörleri (HDACi), epigenetik profilleri tersine çevirmek için başka bir ilaç sınıfıdır ve nakil sonrası idame olarak uygulanabilir. HDAC sınıf I/II, miyeloid hücrelerde hücre siklus arresti, farklılaşma ve apoptozu etkileyen epigenetik modifikatördür. Panobinostat, progresse AML ve yüksek riskli MDS hastalarının küçük bir alt grubunda orta düzeyde anti-lösemik aktiviteye sahip oral bir HDACi'dir. HDACi'lar, sitokin salınımının kontrolü ve immün kontrol noktası moleküllerinin transkripsiyon profillerinin değiştirilmesi yoluyla immün modülatör aktiviteyi indükler. Vorinostat, başka bir oral HDACi sınıfıdır ve şu anda etkinliğinin değerlendirilmesi aşamasındadır.

Moleküler hedef inhibitörleri

FLT3 inhibitörleri: FLT3 inhibitörleri, potens ve FLT3 ve ilişkili *downstream* hedefleri için özgünlüklerine göre sınıflandırılan tirozin kinaz inhibitörleridir. Sunitinib, midostaurin ve sorafenib gibi birinci nesil FLT3 inhibitörleri, hastalığa özgü değildir. KIT, PDGFR, RAS/RAF, VEGFR ve JAK2 kinazları gibi diğer potansiyel hedeflere karşı genişletilmiş aktiviteye sahiptirler. Mutasyonsuz AML hastalarında daha yüksek toksisite profiline katkıda bulunabilir. Diğer yandan, mutasyonlu FLT3'e sahip hastalarda etkinliği azaltılabilir.

Yeni nesil FLT3 inhibitörleri daha güçlü ve özgündür. Bunlar arasında gilteritinib, quizartinib ve crenolanib bulunur. Bunlar, daha düşük MLC'e ve yan etkilerle ilişkili daha az toksisiteye sahiptirler.

İzositrat dehidrogenaz (IDH) inhibitörleri: İzositrat dehidrogenazlar (IDH), birden fazla metabolik ve epigenetik hücresel süreçte rol oynayan enzimlerdir. AML'li hastaların yaklaşık %15-20'sinde, iki IDH izoformundan birinde (yani IDH1 veya IDH2) mutasyonlar bulunmaktadır. Bu durum, geleneksel kemoterapiye kötü yanıtlar ve yüksek nüks riski ile ilişkilidir. IDH1 için ivosidenib ve IDH2 için enasidenib, yeni tanı konmuş ve nüks/tekrarlayan IDH-mutant AML'li hastalarda iyi yanıt vermiştir.

BCL2 inhibitörleri: Bir BCL2 inhibitörü olan venetoklaks, düşük doz sitarabin, AZA veya desitabin ile birlikte kullanılarak AML tedavisinde onaylanmıştır. Kent ve ark. venetoklaksın, yüksek nüks riski taşıyan AML hastalarında idame tedavisi olarak

güvenli ve tolere edilebilir olduğunu bildirmişlerdir ve 6 aylık OS ve RFS oranları %87 olarak bulunmuştur.

TP53'ü hedefleyen ajanlar: 17p anormaliği veya mutasyonlu TP53'e sahip AML ve MDS, allojenik nakilden sonra bile en yüksek nüks riskine sahip olduğu bilinmektedir. TP53-mutasyonlu hematolojik maligniteler, AML dahil, tedavi edilmek üzere birçok aday ilaç değerlendirilmektedir. Bu ajanlardan biri olan Eprenetapopt, özellikle TP53 mutasyonu olan miyeloid maligniteli hastalar için geliştirilmektedir. Ön çalışma sonuçları umut verici görünmektedir, AML ve MDS'li hastaların yaklaşık %80'inde tam remisyona bildirilmiştir.

Anti-CD33: CD33, miyeloid diferansiasyon antijeni olan ve AML'de yüksek düzeyde bulunan bir antijendir ve gemtuzumab ozogamacin (GO) gibi belirli antikör ilaç konjugelerinin hedefidir. Transplant sonrası idame tedavisi olarak kullanımıyla ilgili sitopeni ve VOD gelişimi gibi bazı endişeler vardır. Nakilden sonra yüksek riskli AML hastalarında düşük doz GO (3mg/m²)'nun azasitidin ile kombinasyonunu kullanan ve VOD/SOS vakası görülmeyen görece tolere edilebilirlik gösteren küçük bir 10 hasta çalışması bulunmaktadır.

CD47 monoklonal antikör tedavisi: Son çalışmalar, makrofaj kontrol noktası moleküllerinin aktive edilmesinin tümör ilerleyişini ve doğuştan gelen bağışıklığı (innate immunity) da değiştirebileceğini göstermiştir. CD47 proteini lösemik kök hücrelerin varlığının bir belirtecidir. Ayrıca, bu proteinin varlığının daha kötü genel sağkalım ile ilişkilidir. CD47 molekülünün, CD47'ye karşı bir monoklonal antikör ile bloke edilmesinin, LSC'lerin in vivo fagositozunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Başlangıçta, CD47'ye karşı bir monoklonal antikör olan magrolimab, nükseden/refrakter AML'de tek başına tedavi olarak değerlendirilmiştir. Magrolimab çok umut verici bir terapotik ajan olup, yakın gelecekte NAKİL sonrası idame ilacı olarak değerlendirilmesi beklenmektedir.

Küçük molekül inhibitörler: RAS/RAF/MEK/ERK yolağı, genellikle AML'de hücre sağ kalımını ve tedavilere direnci bozan bir şekilde düzensizdir. Bu patolojik sinyali karşılamak için anti-MEK molekülü trametinib geliştirilmiştir.

E-selektine karşı test edilen bir küçük molekül inhibitör olan uproleselan, R/R lösemi hastalarında test edilmiştir. Faz I/II çalışmasından elde edilen sonuçlar, uproleselan'ın standart kemoterapiye eklenmesinin %41 remisyon oranına ve 8.8 aylık bir medyan OS'ye neden olduğunu göstermiştir. Yeni nesil bir başka ajan olan Vadastuximab talirine, bir pirolobenzodiazepin dimeri olarak incelenmiş ve nakil sonrası idame için çalışılmıştır. Ancak, çalışma nötropeni ve trombositopeni nedeniyle erken sona erdirilmiştir.

Hedgehog yolağı sinyal inhibitörleri

Glasdegib: Glasdegib, çoğunlukla lösemik kök hücreye özgül bir yolak olan ve embriyonik gelişimde ve lösemik kök hücrelerin hayatta kalmasında önemli olan hedgehog'u engelleyen yeni bir ilaç sınıfıdır. Yüksek nüks riskine sahip AML hastalarında glasidegib'in allojenik nakil sonrası idame olarak etkinliğini değerlendirmektedir. Son zamanlarda, glasidegib, nakilden sonra AML veya MDS'li 31 hastada tek kollu bir faz 2 pilot çalışmasında idame tedavisi olarak incelenmiş olup, 2 yıllık RFS ve OS oranları sırasıyla %32 ve %39 olarak bulunmuştur.

Hücre ve hedeflenmiş immünoterapiler

Monalizumab, bir IgG4 monoklonal antikör olup NKG2A kontrol noktası inhibitörüdür. GvHD riskini artırmadan NK hücre aracılı GvL etkisini iyileştirir. 2021'de faz I doz belirleme çalışmasında, monalizumab, hematolojik bir maligniteye sahip, dokuzu AML ve üçü MDS olan 15 hastaya allo-nakilden ortalama 83 gün sonra verildi. Doz sınırlayıcı toksisiteler gözlenmedi ve 1 mg/kg dozunun kullanımını haklı çıkardı. AML hastalarında hastalık nüksü gözlenmedi. Gelecekteki çalışmalar, monalizumabın klinik ortamda etkinliğinin değerlendirilmesini amaçlamalıdır.

Lenalidomidin immünomodülatör özellikleri için AML sonrası nakilde kullanımı araştırılmıştır. Tam olarak işleyiş mekanizması bilinmemekle birlikte, lenalidomidin transplant sonrası NK ve sitotoksik T hücre aktivitesini teşvik ettiği ve düzenleyici T hücrelerini inhibe ettiği düşünülmektedir.

PD1-PD1L kontrol nokta (Check-point) inhibitörleri: Inhibitör kontrol noktası molekülleri, immün yanıtın kansere karşı

aktivasyonunu engellemek için "beni yeme" sinyali veren proteinlerdir. Bu proteinler, antitümör aktivitenin temel etkileyicileri olan T hücrelerine inhibisyonel sinyal vererek immün sistem yanıtının aktifleşmesini engeller. İnhibitör kontrol noktası molekülleri, immün düzenleyici sistemlerin bir parçasıdır ve T hücrelerinin aşırı aktifleşmesini düzenler ve engeller. Tümör hücreleri, inhibisyonel kontrol noktası moleküllerini anormal olarak ifade eder ve bu da T hücrelerinin yanıtlarının down-regülasyonuna yol açarak tümör hücrelerinin persistansına izin verir. CTLA4 ve PD-1, AML hastalarında aşırı ifade edilen iki kontrol noktası molekülüdür. Bu iki kontrol noktası proteini, akut lösemi hastalarında aşırı ifade edilir ve şu anda ipilimumab veya nivolumab gibi immün kontrol noktası inhibitörlerinin geliştirilmesi için hedeflenmektedir.

Aşılar: Hem peptid tabanlı hem de tüm tümör hücreleri tabanlı aşılar AML için geliştirilmiştir. Peptid tabanlı aşılarda teorik faydası, uygulanabilirlik, tümör seçiciliği ve GVHD potansiyel riskini en aza indirme özellikleridir. Ancak, AML için belirli veya evrensel bir antijen olmadığından, önceki stratejiler AML'de aşırı ekspresyon gösteren WT1 ve PR1 gibi proteinleri hedeflemiştir. Nakilden sonra 9 yüksek riskli hastada (5'inde AML) WT1 aşısının yapıldığı bir faz 1 çalışması genel olarak çoğu hasta için önemli bir advers olay bildirilmemesiyle güvenliği göstermiştir.

Donör lenfosit infüzyonu (DLI): Allojenik nakil sonrası nükseden lösemili hastalarda en etkili ve pratik tedavi seçeneklerinden biri DLI'dir. Sadece aşıkâr nüks için "terapötik olarak" değil, aynı zamanda herhangi bir morfolojik hastalık nüksü olmadan, moleküler veya akış sitometrik test ile aktif hastalığın kanıtı ile MRD'nin ortadan kaldırılması için "preemptif olarak" da uygulanabilir. Bazen MRD varlığına mikst donör kimerizmi eşlik edebilir.

Ayrıca, DLI, aktif hastalık belirtisi göstermeyen ancak nakilden sonra nüks riski çok yüksek olan hastalara özellikle azaltılmış yoğunluklu rejimle yapılan nakilden sonra "profilaktik olarak" da verilebilir. Birçok çalışma, profilaktik DLI'nin uygulanabilir olduğunu ve nüks riskini azaltarak sonuçları iyileştirebileceğini, ancak NRM riskini artırmadan yapabileceğini göstermiştir.

DLI kullanımının, nakil sonrası hastalık nüksünü kontrol etmede veya önlemede etkili

olduğu gösterilmiş olsa da GVHD hala bu durumdaki hastalarda morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Bu durumun gelişimini ve şiddetini etkileyebilecek faktörler arasında; ilk nakil ve DLI arasındaki zaman, nakil protokolü, CD3+ hücre dozu, donör tipi ve immünsüpresan yer alır.

CAR-T hücre tedavisi: *Chimeric antigen receptor* (CAR) T-hücre terapisi gibi çeşitli immünoterapötik stratejiler, çeşitli hematolojik hastalıkları tedavi etmek için araştırılmaktadır. CAR T-hücre terapisinin relaps/refrakter B hücreli malignitelerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş olsa da bu stratejinin AML tedavisi için uygulanabilir olup olmadığı henüz bilinmemektedir. CAR T-hücre terapisi nakil sonrası idame amaçları için pratikte henüz mevcut değildir.

İdame tedavisinin zamanlaması: Hazırlama rejimiyle birlikte ek ajanların entegrasyonu, nakil prosedürüne özgü toksisite riski artırır. İdeal bir idame yaklaşımında, greft bütünlüğünü bozmadan, önemli GVHD'ye neden olmadan veya kalsinörin inhibitörleri gibi diğer temel farmakolojik ajanların metabolizmasını etkilemeden emin olmalıdır. İdame, birçok hastanın nüks yaşamamasına tedavisine yol açar. Ancak bir preemptif yaklaşım, sadece minimal rezidüel hastalığı olan veya kimerizm kaybına sahip hastalar gibi yaklaşan nüks belirtileri olan hastalara yöneliktir. Ancak, bir preemptif strateji, nüks kinetiğinin, tedavi başlatma zamanından morfolojik nüks ve klinik sonuçlar öncesine kadar yeterli zaman sağlaması durumunda etkili olacaktır.

Erken posttransplant fazda idame tedavisine başlamak, eş zamanlı olarak immünsüpresif ilaçların kullanımını ve potansiyel olarak artan hematolojik ve organ toksisite riskini, fırsatçı enfeksiyon riskini ve GVHD'yi, ayrıca ilaç-ilac etkileşimlerini dikkate almaktır. Bu nedenle, optimal idame yaklaşımı hazırlama rejimi içine entegre edilmesi zordur ve genellikle nakil sonrası 30 ile 100 günler arasında başlar. Bu durumda, pre- ve post-transplant MRD durumu, idame tedavisinin planlanması ve zamanlamasında değerli olabilir. MRD testi veya azalan donör kimerizmi ile nüks belirtileri gösteren hastalar için, belirgin morfolojik nüks öncesinde erken post-transplant döneminde preemptif idame tedavisi başlatılabilir.

Nakil sonrası TKI idamesinin optimum zamanı ve süresi

Nakilden sonra idame tedavisine başlamak için en uygun zaman, nüksün meydana gelmesinden yaklaşık 2-3 ay öncedir. Sistemik immünsüpresan azaltma işlemi genellikle nakilden yaklaşık 2-3 ay sonra başlatıldığında, nakil sonrası idame tedavisine başlama zamanı, GVHD ve genel klinik durumun dikkatli izlenmesi ile belirlenmelidir. Siklosporin ve takrolimus gibi CYP P450 aracılığıyla metabolize olan kalsinörin inhibitörleri ile olası herhangi bir ilaç etkileşimini önlemek için, CYP P450 aracılığıyla metabolize edilen bir ilacı nakil sonrası idame için başlatmadan önce kalsinörin inhibitörünün azaltılması tamamlanmalıdır. Ancak, klinik karar, klinik duruma ve nakil sonrası idame tedavisinin aciliyetine bağlı olarak dikkatlice verilmelidir.

Şu ana kadar, nakil sonrası idame tedavisinin optimal süresi konusunda henüz bir uzlaşma sağlanmamakla birlikte birçok çalışmada nakil sonrası yaklaşık 2 yıl süreyle uygulanmıştır.

Sonuç

Allojenik nakil potansiyel olarak faydalı olmasına rağmen, özellikle AML hastalarında yüksek riskli hastalarda, birçok hastada hala nüks görülebileceği için tedavi planının son aşaması olarak düşünülmemelidir. Naklin planlama aşamasında posttransplant idame tedavisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Moleküler risk stratifikasyonu ve sitogenetiklere dayalı olarak pre- ve post-transplant MRD izlemesi de dahil olmak üzere, birçok strateji posttransplant idamenin uygulanabileceği stratejiler vardır. Nakilden sonra hematolojik iyileşme sonrası uygulanan farmakolojik müdahaleler, özellikle azaltılmış yoğunluklu rejim transplantasyonu sonrası GVL etkisi oluşturulana kadar kalan lösemik yükü kaldırmaya ve anti-lösemik etkiyi artırmaya yardımcı olacaktır. FLT3 veya IDH inhibitörleri gibi mutasyonlara yönelik ilaçlar ve azasitidin gibi epigenetik modifiye edici ajanlar, mevcut verilerle etkinlik ve güvenliklerini kanıtlamıştır. Bu ilaçların idamesi, özellikle GVHD olmadığında nakilden sonra en az 2 yıl boyunca düşünülmelidir. DLI veya diğer hücrel tedaviler de bir hastanın sonucunu iyileştirmeye yardımcı olabilir. Ancak doz, sıklık veya endikasyon daha fazla iyileştirme gerektirir. Nakil sonrası

ortamın karmaşıklığı göz önüne alındığında, prospektif randomize çalışmalar, AML'li hastalarda allojeneik nakilden sonra bu tür idame tedavilerinin etkinliğini ve faydasını ele almanın en iyi yoludur. Mevcut bilgileri-mize göre, nakilden sonra idame tedavisi, pratikte mevcutsa tüm yüksek riskli hasta-lar için düşünülmelidir.

Allo-nakil sonrası idame tedavisinin opti-mal süresi, çoğu çalışmanın 1 ila 2 yıl arası bir süre kullanmasına rağmen, henüz iyi belirlenmemiştir. Ancak, bu tür tedavileri tolere eden hastalarda idameyi sonlandırma kararı kesinlikle zorlayıcıdır. Bu nedenle, optimal idame rejimini tanımlamaya ve en

fazla fayda sağlayacak hastaları belirlemeye yardımcı olacak çalışmalar gerekmektedir.

Post-transplant nükse karşı en iyi koruma, nakil öncesi tedaviden başlar. Bilinmektedir ki, iyileşme şansını en iyi sağlayan; nakil öncesi MRD hastalık olmadan tam remis-yon elde etmektir. Minimal kalıntı hastalık alanındaki yeni bilgiler, hastalığın patoge-nezinde rol oynayan mutasyonlarının belir-lenmesi, yeni hedefli ajanların geliştirilmesi ve bunların konvansiyonel kemoterapi ile birleştirilerek klinik uygulamaya sokulması AML'nin sonuçlarını iyileştirmiştir. Bu yeni bilgiler, tedaviyi hastaya özelleştirmeyi mümkün kılar. Nakil sonrası MRD'nin sıkı

takibi, hücrel ve farmakolojik stratejilere dayalı hızlı bir müdahalenin başlatılması ve açık nüksü önlemek için önemlidir. Daha da önemlisi, her kararın hastayla dikkatlice tartışılması gerektiğinin vurgulanmasıdır. Hasta veya yakınlarının karar verme süre-cindeki rolü merkezi olarak düşünülmeli ve duygusal, sosyal, lojistik ve finansal yönleri ihmal edilmemelidir.

CMV Profilaksisi ve Tedavisi

Dr. Hüseyin Saffet BEKÖZ

Sitomegalovirüs (CMV) Herpes virüs ailesine ait bir DNA virüsüdür (HHV-5). Bulaşı vücut sıvıları ile olur. Yüksek prevalansa (%30-90) sahiptir. Anne sütü, tükürük, idrar, semen, kan ile bulaşır. Konjenital, cinsel ilişki, kan transfüzyonu ile kişiden kişiye geçiş gösterir. Prevalans sosyoekonomik özellikler ile yakından ilişkilidir. Sosyoekonomik düzey düştükçe prevalansı artar. CMV enfeksiyonu sağlıklı nüfusun %90 dan fazlası CMV IgG pozitifdir. Sıklıkla genç yaşta ortaya çıkar ve genellikle asemptomatiktir, enfeksiyöz mononükleoz benzeri tablo ile karşımıza çıkabilir.

Normal bireylerde akut enfeksiyon sonrası vücutta latent olarak kalır (Hematopoetik kök hücre, Endotel hücre vb). Latent enfeksiyon sağlıklı immün sistem tarafından iyi kontrol edilir fakat ekarte edilemez. T hücre eksikliği veya T hücre disfonksiyonunda CMV reaktivasyonu meydana gelir. İmmünsupresif hastalarda özellikle hematoloji hastalarında akut enfeksiyon ve reaktivasyon önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilir.

Konakçı bağışıklık sisteminin CMV kaynaklı modülasyonla gelince, konakçı bağışıklığı ile CMV arasındaki savaş sürekli ve CMV konakçı bağışıklık sisteminden kaçmak için çeşitli mekanizmalar geliştirmektedir. CMV gen ürünleri immunmodülasyona sebep olur ve onkojenik karakteristiğini oluşturur.

CMV enfeksiyonu ve ilişkili tanımlar

CMV enfeksiyonu: CMV izolasyonu veya vücut sıvısı veya doku örneklerinde viral proteinler ve/veya nükleik asitin tespiti

Kanda CMV tespiti

Viremi: in vitro kültür ile CMV izolasyonu olarak tanımlanır;

Antijenemi: lökositlerde pp65(kDa) (ppUL83) tespiti olarak tanımlanır;

DNAemi: polimeraz yoluyla plazma veya tam kan numunelerinde DNA'nın zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı teknikler, hibrit yakalama veya dallı zincirli DNA analizi ile tespiti olarak tanımlanır.

Primer enfeksiyon: Daha önce seronegatif olduğu bilinen hastada CMV enfeksiyonun saptanması

Sekonder enfeksiyon (Reaktivasyon): Seropozitif bir kişide endojen latent enfeksiyonun reaktivasyonudur. İmmünsupresif tedavi alan (lösemiler, Solid organ nakilleri, Kemik iliği nakli vb) hastalarda ve HIV pozitif kişilerde saptanır.

Uç organ hastalığının yokluğunda CMV semptomatik enfeksiyonu

Önceden "CMV sendromu" olarak adlandırılan durumu tanımlar. Uç organ hastalığı kriterlerine tam olarak uymayan bir CMV enfeksiyonu ancak minimum gereklilik olarak eşlik eden bakteriyel, viral (yani, HHV-6, EBV ve parvovirus B19) veya mantar koenfeksiyonlarının yokluğunda ateş (4 gün içinde en az 2 gün vücut sıcaklığı > 38°C) ve kemik iliği baskılanmasının açık klinik belirtileri (nötropeni) ve/veya trombositopeni ile kendini gösterir.

CMV uç organ hastalığı

Doğrudan bir CMV enfeksiyonu organ hasarından sorumludur.

Tanısal Metotlar

PP65 antijen tespiti: hızlı bir semikantitatif metottur. Lökosit sayısı düşük olan hastalarda kullanılamaz

Plazmada PCR ile CMV DNA tespiti: Anti-jenemiden daha duyarlıdır. Yüksek duyarlılığa sahiptir. Spesifik cut-off değerlerinin validasyonuna ihtiyaç vardır. IU/mL olarak birimlendirilir.

Hızlı Kültür: Kültür edilen hücrelerdeki CMV IE proteinlerine karşı monoklonal antikorlara dayanır. CMV pnömonisinin tanısı için uygun ancak rutin kan CMV takibinde kullanılmaz.

CMV rekürrensi için risk altındaki hastalar ve median CMV rekürrens oranları

Allojenik KHN alıcıları %40-70, Ototolog KHN alıcıları %40, Transplant yapılmayan hematolojik malignitesi olan hastalarda %5, Anti CD52 (alemtuzumab) alanlarda %30, Solid organ nakil alıcılarında %30, Primer immün yetmezliği olan bireylerde %21, HIV (+) bireylerde replikasyon zamanında %20, HIV (+) bireylerde antiretroviral tedavi zamanında %3.3, Konjenital enfeksiyonu olanların veya primer enfeksiyonu olan yenidoganlarda %0.6

CMV Tanı ve Tedavi Yaklaşım Seçenekleri

Kök hücre nakli alıcılarında CMV enfeksiyonunun yönetiminde

CMV'ye özgü hücre aracılı bağışıklık testlerinin kullanımına ilişkin potansiyel klinik senaryolar 3 gruba ayrılır, ilki antiviral profilaksi yaklaşım, ikincisi preevptif yaklaşım, üçüncüsü klinik odaklı teşhis yaklaşımı.

Klinik tanısal yaklaşım

Hematolojik maligniteli hastalar için uygulanır. Sadece enfeksiyon veya reaktivasyonun klinik bulguları olan vakalarda CMV araştırılmalıdır.

Ampirik antibiyotik tedavisine cevap vermeyen interstisyel pnömoni, hemorajik bağırsak hastalığı (ishal), açıklanamayan ateş ve/veya spesifik tanısal testler

ile gösterilemeyen eşlik eden bakteriyel, viral veya fungal ko-enfeksiyonların yokluğunda kemik iliği supresyonu bulgularının varlığı gibi durumlarda özellikle dikkate alınmalıdır.

Ototolog kök hücre nakli hastalarında CMV enfeksiyonu

CMV reaktivasyonu/enfeksiyonu; otolog KHN alıcılarında daha az incelenmiştir. Ototolog KHN hastalarında da reaktivasyon nispeten siktir, Nakil sonrası dönemde hastaların %41 kadarında reaktif olur. CMV hastalığı oranı ise düşüktür (<%1).

OKHN hastalarında CMV enfeksiyonu için risk faktörleri: Yüksek dozda steroid, Total vücut ışınlaması, Pürin analogları, Alemtuzumab alan hastalar daha fazla risk altındadır.

Ototolog KHN sonrası CMV takibi

CD34(+) seleksiyonlu otolog nakil alıcılarında kanda CMV takibi nakil sonrası 100. güne kadar haftalık olarak yapılmalıdır. Seronegatif seleksiyonsuz otolog transplant alıcıları, nakilden sonra 60. güne kadar haftalık olarak izlenmelidir.

Allojenik KHN CMV enfeksiyonu

HSCT sonrası bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması ve buna bağlı fırsatçı enfeksiyon riskleri açısından değerlendirildiğinde viral enfeksiyonlar engraftmandan sonra ortaya çıkmaktadır. Akut ve kronik GVHD varlığında immün supresif tedaviler artırıldığı için viral reaktivasyon riski artmaktadır. Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü ve adenovirüs viremi olan hastalarda genel sağlık, olmayan grupla karşılaştırıldığında, relaps dışı mortalitede artış, genel sağkalımda ise azalma ile ilişki bulunmuştur. Sonuçta artmış enfeksiyonlar, artmış GVHD ve artmış graft yetersizliği viral enfeksiyonlara bağlı artan relaps dışı sebeplerin ana nedenleridir.

Erken dönem CMV reaktivasyonu için risk faktörleri

Alıcı ve verici CMV sero durumu CMV seropozitif alıcılar CMV seronegatif alıcılara göre daha risklidir. Reaktivasyon sıklığı; V-/A+>V+/A+>V+/A->V-/A-

HLA uyumsuzluğu Akraba dışı vericiden nakil, Akraba vericiden nakile göre daha yüksek risk taşır. Haploidentik nakiller ve Kordon kanı nakilleri yüksek risk oluşturur.

Kök hücre kaynağı Kordon kanı nakillerinde yüksek risk vardır. Kemik iliği/periferik kan kullanımında çelişkili sonuçlar

İn vivo/vitro T hücre depleasyonu GVHH profilaksisi için ATG veya alemtuzumab kullanımı yüksek risk grubunu oluşturur.

GVHH gelişimi Akut GVHH gelişimi ile yüksek risktir, Steroid ve ek immunsupresif ihtiyacı doğması riski artırır.

Geç dönem CMV reaktivasyonu için risk faktörleri

CD4+ T- hücre sayısının nakil sonrası 100. günde 50 hücre/mcL altında olması. Total lenfosit sayısının nakil sonrası 100. günde 100 hücre/mcL altında olması. CMV spesifik T hücre yanıtı alınamayan hastalar. GVHH gelişmiş ve yüksek doz (2 mg/kg/gün) steroid ihtiyacı olan hastalar olarak sıralanabilir.

HKHT Sonrası CMV Yönetimi

Genel Önlemler

CMV seronegatif hastaya, CMV seronegatif verici ve kan ürünü kullanılması, kan ürünleri için lökosit filtrasyonu, bebek sekresyonları (tükürük, idrar, dışkı) ile temasın sınırlandırılması, anne sütü ile beslenen bebeklerde anne sütünün kesilmesi

Profilaktik yaklaşım

CMV reaktivasyonu AKHN alıcılarında NRM'de artış ile birliktedir. Sistemik profilaksinin amacı: seropozitif hastalarda CMV reaktivasyonunu önlemektir. Her hastaya sistemik profilaksi gerekli olup olmadığı tartışma konusudur. Çünkü bazı hastalar CMV reaktivasyonu yaşarken büyük kısmında aktivasyon olmayacaktır. Hastalar gereksiz olarak antivirale ve antiviral yan etkilerine maruz kalacaktır ayrıca uzun süren profilaktik tedavi sonrası geç CMV hastalığı riskini artırmaktadır. Randomize çalışmalarda AKHN alıcılarında asiklovir/valasiklovir CMV enfeksiyon riskini azaltır ancak CMV hastalık riskini azaltmadığı gösterilmiştir. IV profilaktik gansiklovir çalışması CMV hastalığını plaseboya göre azaltmakla birlikte survival aynı kalmıştır. Foskarnet profilaksisi sadece kontrolsüz çalışmalarda kullanılmış; uzamış kullanım toksisite nedeni ile sınırlı kalmıştır. Maribavir ve brincidofovir faz 3 çalışmalarında etkili değildir.

Letemovir: CMV profilaksisinde onay almış diğer ilaçtır. Sadece CMV etkili; asiklovir veya valasiklovir birlikte kullanılır, miyelotoksitesi ve nefrotoksitesi yok, renal ve hafif orta hepatik disfonksiyonda doz ayarlaması gerekmez, engraftman üzerine olumsuz etkisi yok, oral ve IV formu mevcut, CsA kullananlarda doz ayarlaması yapılması gerekir ve letemovir kesildikten sonra hastalar CMV için monitorize edilmelidir.

Preemptif strateji

Tam kan/plazmadan PCR ile prospektif takip ile CMV hastalığı gelişmeden önce müdahale etmeyi sağlar. Preemptif tedavi tek başına kullanılabileceği gibi profilaktik tedavi ile birlikte kullanılabilir. Prospektif CMV takibi 100 güne kadar bütün allo-HSCT hastaları, 100 günden sonra geç CMV için risk faktörü olan allo-HSCT hastalara uygulanır. Birinci sıra preempatif tedavi ajanları: Gansiklovir, Valgansiklovir, Foskarnet. Bütün ilaç dozları renal fonksiyonlara göre ayarlanmalı.

Tedavi süresi minimum 2 hafta, en az 1 negatif sonuç elde edilene kadar devam edilmelidir. CMV DNA veya Ag düzeyindeki ilk iki haftada meydana gelen değişiklik tedavi değişikliğini gerektirmez. Tedavinin 2. haftasından sonra hala CMV tespit ediliyor ise günde 1 kez idame tedavisine geçilebilir.

Sonuç

CMV yönetiminde çok yol alındı ancak; CMV hala HKHT sonrası önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. CMV hastalığı gibi CMV reaktivasyonu da mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Profilaksi mümkün ancak, pahalı, ulaşılabilirlik sınırlı, pediatrik hastada henüz onayı yok, CMV immün yeniden yapılanmasında gecikme ve rebound enfeksiyon riski mevcut.

Preemptif tedavi hala temel yaklaşımdır. CMV viral yükü, HKHT ilişkili risk, viral yük artış hızı ve CMV spesifik T hücre yeniden yapılanması ile birlikte değerlendirilerek tedavi başlanmalıdır. Viral Spesifik T hücre tedavisi, refrakter hastalık tedavisinde önemlidir ve halen ulaşılabilirlik, immünsüpresif tedavi ile kullanım, yanıtın kalıcı olmaması gibi sınırlılıkları var. Aşı çalışmaları devam ediyor henüz onay almış bir aşı yok Hala gelişmelere ihtiyaç olduğu muhakkaktır.

Kaynaklar

- Staras SAS et al. Clin Infect Dis. 2006;43:1143-51.
Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzlaş Raporu – EKMUD 2020
Einsele H, et al. Blood. 2020;135(19):1619-1629.
Ljungman P, et al. Clin Infect Dis. 2002;34:1094-1097.
Ljungman P, et al. Clin Infect Dis. 2017;64(1):87-91
Styczynski J. Infect Dis Ther. 2018 Mar;7(1):1-16.
Yong MK, et al. Curr Infect Dis Rep. 2018;20(4):4.
Marchesi F et al. Hematol Oncol (2018) 36(2):381-91
Ljungman P et al. Lancet Infect Dis. 2019;19(8):e260-e272.
Marchesi F et al. Hematol Oncol (2018) 36(2):381-91.
Hebart H, et al. J Infect Dis (1997) 175:1490-3.
Holmberg LA, et al. Blood 1999;94(12):4029-36.
Gaytán-Morales JF, et al. Bol Med Hosp Infant Mex. 2021. PMID: 34167143
Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Sep;22(9):1646-1653.
Raanani et al. J Clin Oncol. 27(5):770-81., 2009
Ahn et al. Transfusion. 58(10):2437-2452., 2018
Russo ve ark. Lancet Haematol.11(2):e127.,2024

Multipl Myelom'da Otolog Naklin Dönemi Bitti mi? Kaç Tane Otolog Nakil Yapalım? O?

Dr. İpek YÖNAL HİNDİLERDEN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Multipl Myelom (MM) hematolojik maligniteler içinde ikinci sıklıktadır (1). Hastalık genellikle ileri yaş erkekleri etkilemektedir (ortanca tanı yaşı 69) (2). MM tanıda ve hastalık seyri boyunca hastalık evresi, sitogenetik anormallikler, yaş ve kırıl-ganlığı içeren birçok hastalık ve hasta ilişkili karakteristik özelliklere dayalı olarak heteroje-nite göstermektedir (3). Bunun sonucu olarak kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı gündeme gelmiştir (4-6). Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 yıllık genel sağkalım (OS) %59.8 ve genç fit hastalarda ortanca OS 10 yıla ulaşarak son 4 dekadda artış göstermiştir (7). OS'deki bu artış ilk basamakta yüksek doz melfelan ve otolog hematopoetik kök hücre naklinin (OHKHN) yaygın kullanımı yanında daha önemli bir faktör olarak hastalık seyri boyunca çok dizi tedavilerin bir parçası olarak oldukça etkin yeni ajanların geliştirilmesi ile ilişkilidir (8). 2021-2023 yılları arasında FDA tarafından CAR T hücre tedavileri (idecabtagene vicleucel (ide-cel) ve ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) ve bispesifik antikorlar (teclistamab, elra-natamab ve talquetamab) onaylanmıştır (9-13).

Yeni tanı MM Güncel Tedavisi ve Otolog Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Yeri

Yeni tanı MM tedavisinde standard tedavi 3 sınıf ajana dayalıdır: Proteozom inhibitörleri (bortezomib, karfilzomib, iksazomib), immünomodülatör ajanlar (lenalidomid, poma-lidomid, talidomid) ve monoklonal antikorlar (anti-CD38 monoklonal antikorlar olan daratumumab, isatuksimab ve antiSLAMF7 monoklonal antikorlu elotuzumab) (14, 15). Bu ajanlar ilk basamak tedavide üçlü kombinasyonun veya artan sıklıkta quadruplet (dörtlü) indüksiyon tedavisinin bir parçası olarak ve tek ajan veya ikili idame tedavisi olarak kulla-nılır (14, 15). İndüksiyon tedavisi sonrasında konsolidasyon tedavisi hastanın OHKHN için uygunluğuna göre karar verilir. Komorbiditesi olmayan $\leq 65-70$ yaş hastalarda standard tedavi OHKHN'dir (14, 15). Yeni nesil ajanlar öncesinde OHKHN ile kemoterapiyi karşılaştıran randomize çalışmalarda OHKHN ile progresyonsuz sağkalım (PFS) ve OS'de avantaj gösterilmiştir (16, 17). Yakın zamanda yapılan büyük Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarda üçlü yeni nesil indüksiyon kombinasyon tedavisi ve idame tedavisine OHKHN'nin eklenmesi ile önemli oranda PFS avantajı gösterilmesine rağmen OS avantajı gösterilmemiştir (18-21).

DETERMINATION Faz 3 çalışmasında Rvd indüksiyon tedavisine (lenalidomid-bortezomi-b-deksametazon) OHKHN'nin eklenmesi ve progresyona kadar lenalidomid ilavesi sonucun-da yaklaşık 2 yıllık ortanca PFS avantajı (67.5 vs 46.2 ay) ve progresyon riskinde %35 azalma sağlanmıştır (tek başına Rvd kolu vs Rvd+OHKHN kolu) (19). IFM 2009 Faz 3 çalışmasında lenalidomid idamesi 1 yıl olmakla beraber OHKHN'nin eklenmesi ile anlamlı bir PFS avantajı sağlanmıştır (ortanca PFS 47.3 vs 35 ay) (18). Bu çalışmadaki hastalığın kontrol süresi DETER-MINATION çalışmasındaki her iki koldan belirgin kısadır (18). Kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşı-mının önemi gittikçe anlaşılmaktadır (4-6). Quadruplet indüksiyon rejimlerinin artan sıklıkta kullanımı, melfelanın mutajenik etkilerinin ortaya konması ve son çalışmalarda OHKHN ile OS avantajının gösterilmemesi sonucunda transplanta uygun yeni tanı MM hastalarının hepsin-de OHKHN'nin standard yaklaşım olup olmadığı tartışılmaya başlanmıştır (18, 19, 22-29). Bazı tedavi rehberlerinde ilk basamak MM tedavisinde seçici hasta gruplarında OHKHN'nin geç dönemde uygulanabileceği önerilmektedir (30-33).

Kişiselleştirilmiş Tedavi ve Hasta Tercihi

MM güncel tedavisinde çok sayıda aktif kurtarma tedavi opsiyonu olduğu için bu çoklu tedavi seçeneklerine ulaşabilen bölgelerde ilk basamak tedavide elde edilen PFS avantajı takiben kullanılacak tedavilerin etkinliğinden dolayı OS avantajı sağlanabilir (19, 34, 35). Bundan yola çıkarak gerçek yaşam verileri doğrultusunda hastanın tedavideki tercihleri ve kişisel özellikleri ilk basamak tedavi seçeneklerini belirlemede önemlidir. OHKHN yoğun bir tedavi yaklaşımı olmakla beraber hastalarda tipik olarak haftalarca süren yatış ihtiyacına neden olmaktadır. Bazı hastalar koşulları nedeni ile (örn.iş) ve kişisel tercihlerinden dolayı günlük yaşamını daha az etkileyen toleransı daha yüksek nakil dışı opsiyonlar tercih etmektedir (6). Hastanın spesifik demografik, biyolojik veya hastalık ilişkili karakteristikleri göz önünde bulundurularak tedavi modalitesini belirlemek ve farklı tedavi seçenekleri arasında tedaviyi kişiselleştirmek önemlidir. DETERMINATION çalışmasındaki alt grup verisine göre tek başına RvD ile RvD+OHKHN karşılaştırıldığında PFS için risk katsayısı (HR) ırk, vücut kitle indeksi (VKİ), hastalık evresi ve sitogenetik özelliklere dayalı olarak 0.96-3.40 arasında değişmektedir (19). Bu çalışmadaki alt grup verileri tek bir tedavi yönteminin herkeste aynı etkinlik sağlamadığını desteklemektedir (19). Tek başına RvD ile RvD+OHKHN'ni karşılaştıran başka bir çalışmaya göre ırk, VKİ, hastalık evresi ve sitogenetik bulgular, tedavilerden daha az veya daha fazla fayda sağlamayı etkiler (36). DETERMINATION çalışmasında tek başına RvD ile RvD+OHKHN karşılaştırıldığında beyaz ırkta ortalama PFS 44.3 vs 67.2 ay olmakla beraber (HR 1.67) Afrika kökenli Amerikalılarda tek başına RvD kolunda ortalama PFS'ye ulaşamamışken diğer kolda 61.4 ay saptanmıştır (HR 1.07) (19). Aynı çalışmada VKİ <25 olan alt grupta tek başına RvD kolunda ortalama PFS 33.6 ay iken RvD+OHKHN kolunda ortalama PFS'ye ulaşamamıştır (HR 2.6). VKİ: 25-30 olan ve ≥30 olan alt gruplarda PFS avantajı daha düşüktür (52.3 vs 64.3 ay (HR 1.24) ve 45.8 vs 64.4 ay (HR 1.41)). Yüksek risk sitogenetik olan grupta tek başına RvD ile RvD+OHKHN karşılaştırıldığında ortalama PFS 17.1 vs 55.5 ay (HR 1.99) ve 5 yıllık OS %54.3 vs %63.4 (HR 1.25) saptanmıştır (19). Bu veri yüksek sitogenetik risk grubunda OS avantajı olduğunu desteklemekle birlik-

te bu avantaj özellikle t(4;14) olan gruptadır (PFS ve OS HR sırasıyla 2.72 ve 1.39) (19). Del17p olan grupta sağkalım avantajları daha düşüktür (PFS ve OS HR sırasıyla 1.44 ve 1.03) (19). Standard risk sitogenetik grubunda ortalama PFS tek başına RvD kolunda 53.2 ay iken RvD+OHKHN kolunda 82.3 aydır (HR 1.38). Standard risk sitogenetik grubunda 5 yıllık OS her iki kol arasında benzerdir (sırasıyla %86.2 vs %86 (HR 0.99)) (19). Gelecekte hastaya özel tedavi önerilerinde bulunmak için hasta ve hastalık ilişkili karakteristikleri ve biyobelirteçleri içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Quadruplet Tedavi ile Yanıtın Derinliği ve Minimal Kalıntı Hastalığın Negatiflik Oranı

Geç dönemde OHKHN'nin dahil olduğu tedavi yaklaşımında en önemli prognostik belirteçlerden biri minimal kalıntı hastalık (MRD) takibidir. MRD negatifliği yeni tanı MM'de uzun dönem PFS ve OS için en önemli prognostik faktörlerden biri olmasının yanında sağkalım için en önemli potansiyel belirleyicidir (37-41). Süregelen MRD negatifliği uzamış PFS ve OS ile ilişkili olmakla beraber süregelen olmayan MRD negatifliği elde edilenlere göre daha iyi prognozla ilişkilidir (42-46). 23 yeni tanı MM hastasını içeren bir çalışmada (10 OHKHN sonrası veya 13 indüksiyon sonrası) lenalidomid idame ilk 1 yılında MRD negatifliği elde edemeyen veya MRD negatifliğini kaybeden grupta 1 yıl boyunca süregelen MRD negatifliği olan gruba göre hastalık progresyon riski 14 kat artmıştır (42). Süregelen MRD negatifliği olan ve OHKHN uygulanmayan hastalarda immün ortam, MM tanısı olmayan sağlıklı bireylerin kemik iliği ile korelasyon göstermiştir (42). MRD negatifliğini belirleyen eşik değer prognostik değerini etkilemekle beraber daha hassas değerlendirme ile elde edilen MRD negatifliğinin (örn. 10^{-6} vs. 10^{-5}) prognostik gücü daha fazladır (47). Bundan yola çıkarak 10^{-5} duyarlılığındaki MRD negatifliği 10^{-6} duyarlılıkla karşılaştırıldığında optimal olmayabilir. MRD negatifliğinin prognostik önemi tedavi modalitesinden bağımsız olmakla beraber transplant yapılan ile yapılmayan MRD negatif hastalar arasında benzer PFS gözlenmiştir (19, 21, 37-40). DETERMINATION çalışmasına göre idamenin başlangıcında tek başına RvD kolunda MRD negatiflik oranı %39.8 iken

RvD+OHKHN kolunda %54.4 saptanmakla beraber MRD negatif gruplar arasında 5 yıllık PFS oranları benzerdir (sırasıyla %59.2 ve %53.5) (19). Bundan yola çıkarak planlanan transplant öncesinde MRD negatifliği elde edilen hastalarda OHKHN geç dönemde uygulanabilir. Modern üçlü ve özellikle quadruplet indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri tek başına veya OHKHN ile birlikte uygulandığında MRD negatiflik oranları anlamlı artış göstermiştir. Quadruplet tedavilerle birlikte OHKHN ilk basamak tedavide %81 MRD negatifliği sağlamıştır (22). MRD negatiflik oranları ilk basamak tedavi seyri boyunca indüksiyondan OHKHN ile konsolidasyona ardından idameye kadar artış göstermektedir. Daratumumab+karfilzomib+lenalidomid+deksametazon tedavilerini içeren MANHATTAN çalışmasında olduğu gibi transplant olmayan yeni tanı MM'de benzer MRD negatiflik oranı saptanmıştır (%71) (23). Bu veriler doğrultusunda indüksiyon tedavisi sonrasında süregelen MRD negatifliği elde edilen hastaların önemli bir kısmında OHKHN geç dönemde uygulanabilir.

Tartışma

İlk basamak tedavide oldukça aktif quadruplet rejimlerin geliştirilmesi ve artan MRD negatiflik oranlarından yola çıkarak indüksiyon tedavisi sonrasında MRD negatifliği elde edilen hastalarda OHKHN'nin geç dönemde uygulanmasını araştırmak için yeni tanı MM'de MRD bazlı tedavi yaklaşımlarını içeren prospektif çalışmalar yapılmaktadır. Faz 3 MIDAS çalışmasında (NCT04934475; IFM 2020-02) isatuksimab, karfilzomib, lenalidomid ve deksametazonu (İsa-KRd) içeren 6 siklus quadruplet rejimi sonrasında 10^{-5} duyarlılıkta MRD negatifliği elde edilen hastalar 2 kola randomize edilecektir: Ek 6 siklus İsa-KRd veya ek 2 siklus İsa-KRd +OHKHN. Her iki grupta 3 yıl lenalidomid idame planlanmıştır. Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası tedavi sırasında değişken zamanlarda 10^{-6} duyarlılığında MRD negatiflik oranlarını karşılaştırmaktır. Faz 2 ADVANCE çalışmasında (NCT04268498) hastalar 8 siklus Daratumumab+KRd veya tek başına KRd koluna randomize edildikten sonra MRD pozitif hastalara OHKHN veya MRD negatif hastalara doğrudan ≥2 yıl lenalidomid idame opsiyonu verilmiştir. MASTER-2 çalışmasında (NCT05231629) Daratumumab bazlı

quadruplet indüksiyon tedavisi sonrasında MRD statusuna göre tedavi kararı verilmiştir. 6 siklus Dara-RVd sonrasında MRD negatif hastalar 3 siklus daha Dara-RVd veya OHKHN koluna randomize edilerek daratumumab+lenalidomid ile idame planlanmıştır. PERSEUS Faz 3 çalışmasında (NCT03710603) esas amaç Dara-RVd ile RVd etkinliğini karşılaştırmak olmakla beraber Dara-RVd kolundaki hastalara Dara-lenalidomid idame başlanması ve süregelen MRD negatifliği elde edilmesi durumunda Daratumumabın kesilmesi ve MRD'nin tekrar pozitifleşmesi durumunda Daratumumabın tekrar eklenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmalar sonuçlandığı zaman MRD negatif yeni tanı MM hastalarında geç dönemde OHKHN'nin sağkalıma etkisinin benzer olup olmayacağı anlaşılabacaktır.

Bunun yanında, OHKHN'ne alternatif yeni konsolidasyon tedavileri araştırılmak-

tadır. Faz 3 CARTITUDE-6 çalışmasında (NCT05257083) 6 siklus Dara-RVd ve 2 yıllık lenalidomid idameye ek olarak CAR T hücre tedavisi (ciltacabtagene autoleucel) ile OHKHN karşılaştırılarak hangi kolda daha üstün PFS ve süregelen MRD negatif CR oranı elde edileceği araştırılacaktır. Bispesifik antikör tedavilerinin (teclistamab, talquetamab ve elranatamab) OHKHN'ne alternatif olup olmadığı araştırılmaktadır. Örneğin Faz 2 GEM-TECTAL çalışması (NCT05849610) yüksek risk yeni tanı MM'de teclistamab+daratumumab tedavisini araştırmaktadır (±takibinde talquetamab+daratumumab). Bu çalışmaların sonuçlarının tamamlanmasıyla gelecekte transplant adayı hastalarda yeni tanı MM'de tedavi algoritması gelişecek ve daha karmaşık hale gelecektir.

Sonuç

Yeni tanı MM'deki randomize klinik çalışmalardan elde edilen son veriye göre ve oldukça aktif yeni nesil tedavi opsiyonları ve kişiselleştirilmiş tedavinin varlığında geç dönemde yapılan OHKHN transplant adayı olan seçici olgularda tedavi standardı olarak ön plana çıkmaktadır.

Birçok randomize çalışmada yeni tanı MM'de transplant ile transplant dışı yaklaşımlar karşılaştırıldığında anlamlı OS farkı görülmemesi, quadruplet indüksiyon rejimleri ile artan oranda MRD negatifliği elde edilmesi, MRD bazlı ve riske dayalı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile erken dönemde herkese yapılan OHKHN yerine yanıt bazlı ve riske dayalı tedavi algoritması hastaların sonuçlarını iyileştirip hayat kalitesini arttırmayı hedeflemektedir (18-20, 29).

Kaynaklar

1. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209–249.
2. NIH National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Myeloma. 2023. Available online: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html> (accessed on 23 October 2023).
3. Palumbo, A.; Avet-Loiseau, H.; Oliva, S.; Lokhorst, H.M.; Goldschmidt, H.; Rosinol, L.; Richardson, P.; Caltagirone, S.; Lahuerta, J.J.; Facon, T.; et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group. *J. Clin. Oncol.* 2015, 33, 2863–2869.
4. D'Agostino, M.; Terragna, C.; van Duin, M. Editorial: Risk Factors in Multiple Myeloma Identified before and During Treatment: Are We Ready to Personalize Treatment? *Front. Oncol.* 2023, 13, 1247808.
5. Bar, N.; Firestone, R.S.; Usmani, S.Z. Aiming for the Cure in Myeloma: Putting Our Best Foot Forward. *Blood Rev.* 2023, 101116.
6. Richardson, P.G.; Miguel, J.F.S.; Moreau, P.; Hajek, R.; Dimopoulos, M.A.; Laubach, J.P.; Palumbo, A.; Luptakova, K.; Romanus, D.; Skacel, T.; et al. Interpreting Clinical Trial Data in Multiple Myeloma: Translating Findings to the Real-World Setting. *Blood Cancer J.* 2018, 8, 109.
7. Joseph, N.S.; Kaufman, J.L.; Dhodapkar, M.V.; Hofmeister, C.C.; Almula, D.K.; Heffner, L.T.; Gupta, V.A.; Boise, L.H.; Lonial, S.; Nooka, A.K. Long-Term Follow-up Results of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy and Risk-Adapted Maintenance Approach in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 1928–1937.
8. Kumar, S.; Baizer, L.; Callander, N.S.; Giralt, S.A.; Hillengass, J.; Freidlin, B.; Hoering, A.; Richardson, P.G.; Schwartz, E.I.; Reiman, A.; et al. Gaps and Opportunities in the Treatment of Relapsed-Refractory Multiple Myeloma: Consensus Recommendations of the Nci Multiple Myeloma Steering Committee. *Blood Cancer J.* 2022, 12, 98.
9. Munshi, N.C.; Anderson, L.D., Jr.; Shah, N.; Madduri, D.; Berdeja, J.; Lonial, S.; Raje, N.; Lin, Y.; Siegel, D.; Oriol, A.; et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2021, 384, 705–716.
10. Berdeja, J.G.; Madduri, D.; Usmani, S.Z.; Jakubowiak, A.; Agha, M.; Cohen, A.D.; Stewart, A.K.; Hari, P.; Htut, M.; Lesokhin, A.; et al. Ciltacabtagene Autoleucel, a B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (Cartitude-1): A Phase 1b/2 Open-Label Study. *Lancet* 2021, 398, 314–324.
11. Moreau, P.; Garfall, A.L.; van de Donk, N.; Nahi, H.; San-Miguel, J.F.; Oriol, A.; Nooka, A.K.; Martin, T.; Rosinol, L.; Chari, A.; et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2022, 387, 495–505.
12. Lesokhin, A.M.; Tomasson, M.H.; Arnulf, B.; Bahlis, N.J.; Prince, H.M.; Niesvizky, R.; Rodriaguez-Otero, P.; Martinez-Lopez, J.; Koehne, G.; Touzeau, C.; et al. Elranatamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 2 Magnetism-3 Trial Results. *Nat. Med.* 2023, 29, 2259–2267.
13. Chari, A.; Minnema, M.C.; Berdeja, J.G.; Oriol, A.; van de Donk, N.; Rodriguez-Otero, P.; Askari, E.; Mateos, M.V.; Costa, L.J.; Caers, J.; et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting Gprc5d Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2022, 387, 2232–2244.
14. Callander, N.S.; Baljevic, M.; Adekola, K.; Anderson, L.D.; Campagnaro, E.; Castillo, J.J.; Costello, C.; Devarakonda, S.; Elsedawy, N.; Faiman, M.; et al. Nccn Guidelines(R) Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2022. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2022, 20, 8–19.
15. Dimopoulos, M.A.; Moreau, P.; Terpos, E.; Mateos, M.V.; Zweegman, S.; Cook, G.; Delforge, M.; Hajek, R.; Schjesvold, F.; Cavo, M.; et al. Multiple Myeloma: Eha-Esmo Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up(Dagger). *Ann. Oncol.* 2021, 32, 309–322.
16. Child, J.A.; Morgan, G.J.; Davies, F.E.; Owen, R.G.; Bell, S.E.; Hawkins, K.; Brown, J.; Drayson, M.T.; Selby, P.J.; Party Medical Research Council Adult Leukaemia Working. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 1875–1883.

17. Koreth, J.; Cutler, C.S.; Djulbegovic, B.; Behl, R.; Schlossman, R.L.; Munshi, N.C.; Richardson, P.G.; Anderson, K.C.; Soiffer, R.J.; Alyea, E.P., 3rd. High-Dose Therapy with Single Autologous Transplantation Versus Chemotherapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 2007, 13, 183–196.
18. Perrot, A.; Lauwers-Cances, V.; Cazaubiel, T.; Facon, T.; Caillot, D.; Clement-Filliatre, L.; Macro, M.; Decaux, O.; Belhadj, K.; Mohty, M.; et al. Early Versus Late Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up Analysis of the Ifm 2009 Trial. *Blood* 2020, 136 (Suppl. S1), 39.
19. Richardson, P.G.; Jacobus, S.J.; Weller, E.A.; Hassoun, H.; Lonial, S.; Raje, N.S.; Medvedova, E.; McCarthy, P.L.; Libby, E.N.; Voorhees, P.M.; et al. Triplet Therapy, Transplantation, and Maintenance until Progression in Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2022, 387, 132–147.
20. Gay, F.; Musto, P.; Rota-Scalabrini, D.; Bertamini, L.; Belotti, A.; Galli, M.; Offidani, M.; Zamagni, E.; Ledda, A.; Grasso, M.; et al. Carfilzomib with Cyclophosphamide and Dexamethasone or Lenalidomide and Dexamethasone Plus Autologous Transplantation or Carfilzomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone, Followed by Maintenance with Carfilzomib Plus Lenalidomide or Lenalidomide Alone for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (Forte): A Randomised, Open-Label, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol.* 2021, 22, 1705–1720.
21. Yong, K.; Wilson, W.; de Tute, R.M.; Camilleri, M.; Ramasamy, K.; Streetly, M.; Sive, J.; Bygrave, C.A.; Benjamin, R.; Chapman, M.; et al. Upfront Autologous Haematopoietic Stem-Cell Transplantation Versus Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone Consolidation with Carfilzomib Maintenance in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma in England and Wales (Cardamon): A Randomised, Phase 2, Non-Inferiority Trial. *Lancet Haematol.* 2023, 10, e93–e106.
22. Costa, L.J.; Chhabra, S.; Medvedova, E.; Dholaria, B.R.; Schmidt, T.M.; Godby, K.N.; Silbermann, R.; Dhakal, B.; Bal, S.; Giri, S.; et al. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone with Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2022, 40, 2901–2912.
23. Landgren, O.; Hultcrantz, M.; Diamond, B.; Lesokhin, A.M.; Mailankody, S.; Hassoun, H.; Tan, C.; Shah, U.A.; Lu, S.X.; Salcedo, M.; et al. Safety and Effectiveness of Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab Combination Therapy for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The Manhattan Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021, 7, 862–868.
24. Moreau, P.; Attal, M.; Hulin, C.; Arnulf, B.; Belhadj, K.; Benboubker, L.; Bene, M.C.; Broijl, A.; Caillon, H.; Caillot, D.; et al. Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone with or without Daratumumab before and after Autologous Stem-Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (Cassiopeia): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study. *Lancet* 2019, 394, 29–38.
25. Voorhees, P.M.; Kaufman, J.L.; Laubach, J.; Sborov, D.W.; Reeves, B.; Rodriguez, C.; Chari, A.; Silbermann, R.; Costa, L.J.; Anderson, L.D., Jr.; et al. Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The Griffin Trial. *Blood* 2020, 136, 936–945.
26. Maura, F.; Weinhold, N.; Diamond, B.; Kazandjian, D.; Rasche, L.; Morgan, G.; Landgren, O. The Mutagenic Impact of Melphalan in Multiple Myeloma. *Leukemia* 2021, 35, 2145–2150.
27. Samur, M.K.; Roncador, M.; Samur, A.A.; Fulciniti, M.; Bazarbachi, A.H.; Szalat, R.; Shammas, M.A.; Sperling, A.S.; Richardson, P.G.; Magrangeas, F.; et al. High-Dose Melphalan Treatment Significantly Increases Mutational Burden at Relapse in Multiple Myeloma. *Blood* 2023, 141, 1724–1736.
28. Radivoyevitch, T.; Dean, R.M.; Shaw, B.E.; Brazauskas, R.; Tecca, H.R.; Molenaar, R.J.; Battiwala, M.; Savani, B.N.; Flowers, M.E.D.; Cooke, K.R.; et al. Risk of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome after Autotransplants for Lymphomas and Plasma Cell Myeloma. *Leuk. Res.* 2018, 74, 130–136.
29. Straka, C.; Schaefer-Eckart, K.; Hertenstein, B.; Bassermann, F.; Salvender, H.; Langer, C.; Krönke, J.; Kull, M.; Schilling, G.; Schieferdecker, A.; et al. Long-Term Outcome of a Prospective Randomized Trial Comparing Continuous Lenalidomide/Dexamethasone with Lenalidomide/Dexamethasone Induction, Mel140 with Autologous Blood Stem Cell Transplantation and Single Agent Lenalidomide Maintenance in Patients of Age 60-75 Years with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood* 2022, 140 (Suppl. S1), 287–288.
30. Sive, J.; Cuthill, K.; Hunter, H.; Kazmi, M.; Pratt, G.; Smith, D.; British Society of Haematology. Guidelines on the Diagnosis, Investigation and Initial Treatment of Myeloma: A British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *Br. J. Haematol.* 2021, 193, 245–268.
31. Dhakal, B.; Shah, N.; Kansagra, A.; Kumar, A.; Lonial, S.; Garfall, A.; Cowan, A.; Poudyal, B.S.; Costello, C.; Gay, F.; et al. Astdt Clinical Practice Recommendations for Transplantation and Cellular Therapies in Multiple Myeloma. *Transpl. Cell Ther.* 2022, 28, 284–293.
32. Rajkumar, S.V. Multiple Myeloma: 2022 Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. *Am. J. Hematol.* 2022, 97, 1086–1107.
33. mSMART. Treatment Guidelines: Multiple Myeloma. 2023. Available online: <https://www.msmaart.org/mm-treatment-guidelines> (accessed on 23 October 2023).
34. Dhakal, B.; Szabo, A.; Chhabra, S.; Hamadani, M.; D'Souza, A.; Usmani, S.Z.; Sieracki, R.; Gyawali, B.; Jackson, J.L.; Asimakopoulos, F.; et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2018, 4, 343–350.
35. D'Souza, A.; Lonial, S. What the Princess Bride Teaches Us About Outcomes in Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39, 2423–2425.
36. Hassoun, H.; Jacobus, S.J.; Richardson, P.G.; Zonder, J.A.; Voorhees, P.M.; Kaufman, J.L.; Yee, A.J.; Scott, E.C.; Torka, P.; Libby, E.; et al. Multivariable Analyses of Prognostic Factors for Progression-Free Survival (Pfs) and Complete Response (Cr) with Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (Rvd) Alone Versus Rvd Plus Autologous Stem Cell Transplantation (Asct) in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (Ndmm) in the Determination Phase 3 Trial. *Blood* 2022, 140 (Suppl. S1), 4834–4838.
37. Anderson, K.C.; Auclair, D.; Adam, S.J.; Agarwal, A.; Anderson, M.; Avet-Loiseau, H.; Bustoros, M.; Chapman, J.; Connors, D.E.; Dash, A.; et al. Minimal Residual Disease in Myeloma: Application for Clinical Care and New Drug Registration. *Clin. Cancer Res.* 2021, 27, 5195–5212.
38. Avet-Loiseau, H.; Ludwig, H.; Landgren, O.; Paiva, B.; Morris, C.; Yang, H.; Zhou, K.; Ro, S.; Mateos, M.V. Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-Analysis. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020, 20, e30–e37.
39. Munshi, N.C.; Avet-Loiseau, H.; Anderson, K.C.; Neri, P.; Paiva, B.; Samur, M.; Dimopoulos, M.; Kulakova, M.; Lam, A.; Hashim, M.; et al. A Large Meta-Analysis Establishes the Role of Mrd Negativity in Long-Term Survival Outcomes in Patients with Multiple Myeloma. *Blood Adv.* 2020, 4, 5988–5999.
40. Mohty, M.; Avet-Loiseau, H.; Harousseau, J.L. Potential Future Direction of Measurable Residual Disease Evaluation in Multiple Myeloma. *Blood* 2023, 142, 1509–1517.
41. Ficek, J.; Kalaitzaki, E.; Yuan, S.S.; Tosolini, A.; Du, L.; Kremer, B.E.; Davy, K.; Zhou, H.; Chen, T.T. Association of Minimal Residual Disease Negativity Rates with Progression Free Survival in Frontline Therapy Trials for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023, 23, e213–e221.

42. Coffey, D.G.; Maura, F.; Gonzalez-Kozlova, E.; Diaz-Mejia, J.J.; Luo, P.; Zhang, Y.; Xu, Y.; Warren, E.H.; Dawson, T.; Lee, B.; et al. Immunophenotypic Correlates of Sustained Mrd Negativity in Patients with Multiple Myeloma. *Nat. Commun.* 2023, 14, 5335.
43. Leypoldt, L.B.; Tichy, D.; Besemer, B.; Hanel, M.; Raab, M.S.; Mann, C.; Munder, M.; Reinhardt, H.C.; Nogai, A.; Gerner, M.; et al. Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for the Treatment of High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J. Clin. Oncol.* 2023. Online ahead of print.
44. Belotti, A.; Ribolla, R.; Crippa, C.; Chiarini, M.; Giustini, V.; Ferrari, S.; Peli, A.; Cattaneo, C.; Roccaro, A.; Frittoli, B.; et al. Predictive Role of Sustained Imaging Mrd Negativity Assessed by Diffusion-Weighted Whole-Body Mri in Multiple Myeloma. *Am. J. Hematol.* 2023, 98, E230–E232.
45. Fonseca, R.; Arribas, M.; Wiedmeier-Nutor, J.E.; Kusne, Y.N.; Velez, M.G.; Kosiorek, H.E.; Butterfield, R.D.J.; Kirsch, I.R.; Mikhael, J.R.; Stewart, A.K.; et al. Integrated Analysis of Next Generation Sequencing Minimal Residual Disease (Mrd) and Pet Scan in Transplant Eligible Myeloma Patients. *Blood Cancer J.* 2023, 13, 32.
46. Oliva, S.; Genuardi, E.; Paris, L.; D'Agostino, M.; Rogers, J.; Rota-Scalabrini, D.; Jacob, A.P.; Patriarca, F.; Luppi, M.; Bertazzoni, P.; et al. Prospective Evaluation of Minimal Residual Disease in the Phase II Forte Trial: A Head-to-Head Comparison between Multiparameter Flow Cytometry and Next-Generation Sequencing. *EClinicalMedicine* 2023, 60, 102016.
47. Martinez-Lopez, J.; Wong, S.W.; Shah, N.; Bahri, N.; Zhou, K.; Sheng, Y.; Huang, C.Y.; Martin, T.; Wolf, J. Clinical Value of Measurable Residual Disease Testing for Assessing Depth, Duration, and Direction of Response in Multiple Myeloma. *Blood Adv.* 2020, 4, 3295–3301.

Edinsel Aplastik Anemide Kök Hücre Nakli Zamanlaması, ATG'ye Cevap Bu Kadar Yüksek mi Yoksa Zaman Kaybı mı?

Dr. Mehmet ERTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Edinsel aplastik anemi (EAA), pansitopeni ve hiposelüler kemik iliği ile karakterize hayatı tehdit eden ciddi bir hastalıktır.¹ Edinsel aplastik aneminin görülme insidansı her yıl bir milyon kişide 2-3 (0.6-7) olarak kabul edilmektedir ve 10-25 yaş arası ile 60 yaş sonrasında daha sık görülür.¹ Patogenezinde hematopoetik kök hücrelerin immünolojik yıkımı rol oynar. Tedavi için en önemlisi pansitopeni ve hiposelüler kemik iliği varlığında ayırıcı tanının en kısa süre içerisinde yapılarak kesin tanının konulup tedaviye gecikmeden başlanmasıdır. Çünkü tedaviye alınacak yanıtın başarısı uygulanacak birinci basamak tedavinin ne olduğundan bağımsız olarak tedavinin erken dönemde başlanması ile artmaktadır.^{2,3} Edinsel aplastik anemi tanısı için Fanconi anemisi (FA) gibi kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları (KKİYS) ile ayırıcı tanısının yapılması çok önemlidir. Ayırıcı tanıda öyküde akraba evliliği veya benzer kardeş öyküsünün ve fizik muayenede boy kısalığı, "cafe aue lait" lekeleri, baş parmak anomalisi, mikrosefali, mikroftalmi ve böbrek anomalilerinin olması KKİYS arasında görece daha sık olan FA için en önemli bulgulardır.⁴ Ancak FA olan hastaların yaklaşık %25 ila %40'ında aile öyküsü yoktur ve hiçbir anomali tespit edilemez.⁴ Bu nedenlerle özellikle çocuklarda veya genç erişkinlerde kemik iliği yetmezliği bulguları olduğu her durumda fiziksel anomali olup olmadığına bakılmaksızın FA ön tanısı ile gerekli laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Ayrıca aplastik anemi düşünülen her hastada paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) testlerinin yapılması gerekir ve bu incelemede PNH klonun gösterilmesi ayırıcı tanıda KKİYS'dan uzaklaştırır ve daha çok akkiz immün aplastik anemiyi destekler.⁶ Fanconi anemisi ile akkiz immün aplastik aneminin asıl tedavisi hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) olsa da hazırlama rejimi tamamen farklıdır. Akkiz aplastik anemide uygulanan hazırlama rejimi Fanconi anemisi hastalarına uygulanırsa tedaviye bağlı mortaliteye çok yüksek olur; bu nedenle tedavi kararından önce ayırıcı tanısının kesin olarak yapılması gerekir. Akkiz immün aplastik anemiden ayırıcı tanısının çok zor olduğu bir diğer hastalık hiposelüler myelodisplastik sendromdur (MDS). Ayırıcı tanı için şart olan kemik iliği biopsi incelemesinde dispoetik mikromegakaryositlerin, myelofibrozisin görülmesi ve selülaritenin yama tarzında değişken olması MDS'i destekleyen bulgulardır.⁷ MDS'er yönelik inceleme olarak kemik iliği aspirasyon örneğinden konvansiyonel sitogenetik yapılmalı ve MDS'e özgü olabilen bazı genetik anomaliler için FISH ve PCR incelemeleri yapılmalıdır.⁸ Aslında hiposelüler MDS ile akkiz aplastik aneminin tedavisi ve prognozu benzerdir.⁹ Bu nedenle hiposelüler MDS ile akkiz immün aplastik anemi arasında ayırım yapılmasının klinik önemi için daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Edinsel aplastik aneminin kesin tanısının en kısa sürede konulmasından sonra tedavi yaklaşımının belirlenmesi için en önemli faktör hastalığın ağırlık derecesinin belirlenmesidir. Aplastik anemi tanısı için şu hematolojik bulgulardan en az ikisinin olması ve 6 haftadan daha uzun sürmesi gerekir: hemoglobin (Hb) <10.0 gr/dL, trombosit <100.000/mm³ ve total nötrofil sayısı (TNS) <1.500/mm³.¹⁰ Daha sonra sitopenilerin ağırlık derecesine ve kemik iliğinin hücreliliğine bağlı olarak hastalığın ağırlık derecesi belirlenir ve tedavi seçimi ağırlık derecesine göre değişiklik gösterir. "Ağır" aplastik anemi (AAA) tanımı için kemik iliğinde selülaritenin %25'den az olması (veya hematopoetik hücreler Kİ hücrelerinin <%30 ise selülaritenin <%50 olması) ve şu hematolojik bulgulardan en az ikisinin olması gerekir: TNS <500/

mm³, trombosit <20.000/mm³ ve retikülosit <60.000/mm³ (otomatik sayım aletinde).¹⁰⁻¹² "Çok ağır" aplastik anemi ise yukarıdaki kriterlerin yanı sıra TNS <200/mm³ olması şeklinde tanımlanır.^{11,12} Ancak ağır ve çok ağır aplastik anemide tedavi yaklaşımı farklılık göstermez. Ağır olmayan aplastik anemi (AOAA) ise ağır ve çok ağır tanımına uymayan aplastik anemileri içerir ve tedavi yaklaşımı farklılık gösterir.^{11,12} Ağır edinsel aplastik anemi (EAA) için, özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde (40 yaş ve altı) tedavi algoritması immünoşüpresif tedavi (İST) ve allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) olmak üzere iki yaklaşımı içerir.^{2,16} Bu sunumda sadece çocuk ve genç erişkin ağır aplastik anemi hastalarında birinci basamak tedavi yaklaşımı olarak HKHN mi yoksa İST mi uygulanması gerektiği, hangisinin başarısının daha çok olduğu tartışılacaktır.

Tam Uygun Aile İçi Vericiden Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Çocuklarda birinci basamak tedavide İST ve kardeş vericilerden HKHN karşılaştırıldığında 10 yıllık hastalıksız sağ kalımda HKHN lehine (%87 vs %56) belirgin iyi sonuçların elde edilmesiyle kardeş verici bulunması durumunda birinci basamakta HKHN uygulanması tercih edilir.¹³ Farklı merkezlerde çocuklarda AAA'de HLA tam uyumlu kardeş vericiden HKHN ile % 75-90 uzun süreli sağ kalım elde edilebildiği bildirilmiştir.¹⁴⁻¹⁵ Tam uyumlu vericilerden yapılan HKHN'lerde 1307 hastanın değerlendirildiği "Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)" çalışmasında 5 yıllık sağ kalım 20 yaşından küçük hastalarda %82 iken, 20-40 yıl arasında %72, >40 yaşta ise %53'dür.¹⁶ Ayrıca aplastik anemide birinci basamak tedavi olarak kardeş dışı tam uyumlu aile içi vericiden yapılan nakiller (n: 213) ile İST'nin (n: 386) karşılaştırıldığı çalışmada nakil sonuçlarının İST'e göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Dolayısı ile 40 yaş ve altı ağır EAA hastalar için doku tiplendirmesi tam uyumlu (10/10) aile içi verici **bulunabilir ise bu vericiden HKHN'nin en kısa süre içerisinde uygulanması standart tedavi yaklaşımıdır**. Edinsel aplastik anemide birinci basamak tedavi olarak uygulanan ve %90.3'ünü aile içi vericilerin oluşturduğu toplam 1567 HKHN sonrası yapılan çoklu değişken risk faktörü incelemesinde tanı ile nakil arasında geçen süre en önemli (P=0.0006) bağımsız prognostik faktörler-

den biri olarak bulunmuştur.² Sonuç olarak hangi tedavi uygulanacak olursa olsun ne kadar erken uygulanırsa prognoz o kadar iyi olduğu sonucuna varılmıştır.²

Aplastik anemi hastalarında aile içi tam uyumlu vericiden yapılacak HKHN'lerde kök hücre kaynağı olarak kemik iliği seçilmiştir. Ağır AAA hastalarında kök hücre kaynağı olarak kemik iliği ile periferik kan kullanımının karşılaştırıldığı en önemli çalışmalarından biri 2007 yılında "EBMT / Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)" tarafından HKHN uygulanan 692 AAA hastasının değerlendirildiği araştırmadır. Bu değerlendirmede <20 yaş olan genç hastalarda kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanımının belirgin yüksek sağ kalım ve daha düşük GVHH gelişimi ile sonuçlandırıldığı gösterilmiştir.¹⁷ Takiben 2012 yılında EBMT, toplam 1886 AAA hastasında kök hücre kaynağı olarak kemik iliği ve periferik kök hücre kullanımını karşılaştırmış ve periferik kök hücre kullanılan hastalarda hem akut GVHH (% 17'e karşı %11) hem kronik GVHH (%22'e karşı %11) gelişiminin yüksek olduğunu, hem de <19 yaş olgularında sağ kalımın belirgin düşük olduğunu (%76'e karşı %90) göstererek ilk çalışmaya benzer sonuçlara ulaşmıştır.¹⁸ Günümüzde AAA'li hastalar için en uygun kök hücre kaynağının kemik iliği olduğu tartışmasız kabul gören bir yaklaşımdır. **Kemik iliği kaynaklı kök hücre verirken ürünün en az 3 x 10⁶ CD34 (+) hücre içermesi greft reddi riskini azaltmak amacı ile önemlidir.**¹⁹

Kardeş vericilerden HKHT hazırlama rejiminde siklofosamid (CY) kullanımı başlangıçtan itibaren vazgeçilmez iken daha sonra Storb ve arkadaşları tarafından "siklofosamid + antitimosit globülin (ATG)" kullanılmıştır. İyi tolere edilen bu hazırlama rejimi ile sadece siklofosamid kullanımı ile karşılaştırıldığında akut/kronik GVHH'nin ve greft reddinin belirgin düşük olması ile yüksek sağkalım (%72 vs %92) elde edildiği gösterilmiştir.²⁰ Takiben farklı merkezler tarafından geniş olgu serilerinde benzer sonuçların bulunmuştur. **Özellikle çocuk hastalarda hazırlama rejiminde CY (200 mg/kg) + ATG kullanımı standart yaklaşımdır.**^{21,22} Ancak erişkin hastalarda yüksek doz CY oldukça toksik olabildiği için son zamanlarda düşük doz CY ile birlikte fludarabin (FLU) ± alemtuzumab veya ATG ile kombine edilmesinin etkinliğini değerlendirmektedir. Bu hazırlama rejimlerinin çocuk yaş grubunda

CY+ATG'ye üstünlüğü gösterilememiş olsa da 30 yaş üstü hastalara daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.²³ **Bu nedenle günümüzde, 30 yaş üstü hastalarında tam uygun kardeş vericiden uygulanan nakillerde hazırlama rejiminde "düşük doz CY (40-120 mg/kg) + FLU (120 mg/m²) ± ATG" kombinasyonu standart hazırlama rejimi olarak önerilmektedir.**²³

Aplastik anemide tam uyumlu kardeş vericilerden yapılan HKHN'de, GVHH profilaksisine yönelik tek başına siklosporin (CsA) kullanımı ile CsA + methotreksat (MTX) kombinasyonunun karşılaştırıldığı randomize çalışmalarda, CsA+MTX kombinasyonu ile genel sağ kalım belirgin daha yüksek bulunurken (%78 vs %94) özellikle akut GVHH'nı önlemede etkin olduğu gösterilmiştir.²⁴ **Bu nedenle günümüzde tam uyumlu kardeş vericilerden yapılan nakillerde "CsA+MTX" ile GVHH profilaksisi yapılması standart bir yaklaşımdır.**

Tam Uygun Aile Dışı Vericiden Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Akkiz aplastik anemi hastaları için tam uyumlu aile içi verici bulunamadığı zaman ATG ve siklosporin (CsA) içeren immünoşüpresif tedavi (İST) ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.^{25,26} Ancak günümüzde yüksek çözünürlükte doku tiplendirme incelemeleri ile allel bazında uyumun değerlendirilmesi, hazırlama rejimlerine fludarabin eklenmesi, GVHH profilaksisi ve tedavisinin daha etkin yapılabilmesi, destekleyici bakımların ve enfeksiyonlara yönelik yaklaşımların iyileştirilmesi ile akraba dışı vericilerden yapılan transplantasyonlarda başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Aplastik anemide son yıllarda aile dışı vericilerden yapılan nakillerde özellikle çocuk ve genç erişkin (< 40 yaş) yaş grubunda elde edilen başarılı sonuçlar doku tipi tam uygun aile içi vericisi olmayan hastalarda İST yerine ilk basamak tedavide uygulanması gerektiğini desteklemektedir.^{27,28} Ancak bunun için en büyük engel uygun aile dışı vericinin kesin tanıdan sonra çok kısa süre (3-5 hafta) içinde bulunmasının ve HKHN uygulamasının da bundan sonra en fazla 2 ay içerisinde gerçekleştirilmesinin tedavi başarısı için çok önemli olmasıdır. Çünkü tanı ile tedavi arasında geçen sürenin tedavinin HKHN veya İST olmasından bağımsız olarak tedavi başarısını olumsuz etkilediği gösterilmiştir.² Bu nedenle bu süreler içerisinde aile dışı vericiden

zamanında HKHN uygulamanın mümkün olup olmadığını ve sonuçlarını araştırmak için Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuk aplastik anemi hastalarında gerçekleştirilen çok merkezli, prospektif çalışmada birinci basamak tedavide İST ve aile dışı vericiden HKHN randomizasyonu uygulanmıştır.²⁹ Bu çalışmada aile dışı vericiden HKHN uygulamasının hedeflendiği gibi tanıdan sonra yaklaşık 3 ay içinde gerçekleştirilebildiği belirtilmekle birlikte bu konuda daha büyük sayıda hasta ile yapılacak randomize çalışmada aile dışı vericiden HKHN uygulamasının İST'e karşı üstünlüğü gösterilmediğinden sonra standart olarak birinci basamak tedavisi olarak önerilmemesi ve ailenin her iki tedavi seçeneği konusunda ayrıntılı bilgilendirilmesinden sonra tedaviye karar verilmesi gerektiği belirtilmiştir.²⁹ Aile dışı vericiden uygulanan HKHN uygulamalarında tam uyumlu kardeşten yapılan nakillere göre özellikle daha fazla akut GVHD (%25'e karşı %13), kronik GVHD (%26'a karşı %14) ve mortalitenin (%24'e karşı %17) olmasının yanına her tür nakil sonrası olabilen engraftman yetersizliği (%17) ve azalmış fertilitite riskleri konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.^{30,31} Aileler aynı zamanda immünoşüpresif tedavi sonrası hiç yanıt alınamayabileceği, olumlu yanıt alınsa bile yanıt zamanının tedaviden yaklaşık 3 ay sonra olacağı, izlemde bu yanıtın kaybolabileceği veya klonal bir dönüşüm olma riski olduğu konusunda da bilgilendirilmelilerdir. Aile dışı vericilerden yapılan nakiller tam uygun ve kısmi uygun olarak ayrı ayrı değerlendirilecek olursa kısmi uygun nakiller sonrasında mortalite tam uygun nakillere göre çok daha yüksek olduğu (%34'e karşı %17) görülmüştür.³¹ Bu nedenlerle birinci basamak tedavide sadece tam uygun aile dışı vericiden HKHN bir seçenek olarak kabul edilmelidir. **Sonuç olarak, 40 yaş ve altı hastalar için şayet tam uygun aile dışı verici tanıdan çok kısa süre (3-4 hafta) sonra bulunabilir ve bulunan vericiden HKHT'nin tanıdan sonra kısa süre (3 ay) içerisinde gerçekleştirilmesi mümkün olacak ise aile dışı vericiden HKHT uygulanması standart yaklaşım olmasa da kuvvetle önerilir.**

Aile dışı vericiden yapılan nakillerde de kök hücre kaynağı olarak kesinlikle kemik iliği tercih edilmelidir; prognoz açısından en önemli bağımsız kötü risk faktörlerinden birisinin periferik kök hücre kullanılması olduğu ($P < 0.00001$) gösterilmiştir.^{30,31} Periferik kök hücre kullanılarak yapı-

lan nakillerde greft rejeksiyonunun daha az olacağı ön görülmekle birlikte böyle olmadığı ancak kronik GVHH'nin daha fazla olduğu görülmüştür. Aplastik anemide aile dışı kordon kanı nakilleri ile ilgili faz 2 çalışması yakın zamanda tamamlanmış ve yayınlanmıştır. Bu çalışmada yeterli sayıda çekirdekli hücre ($> 4.0 \times 10^7/\text{kg}$) içeren 1 veya 2 ünite kordon kanı ile yapılan nakillerin iyi bir alternatif olduğu ancak bu nakillerde primer engraftman yetmezliğinin daha fazla (%11.5) olduğu, engraftman sürelerinin daha uzun ve enfeksiyon sıklığının daha fazla olduğu ama GVHH sıklığının daha az olduğu gösterilmiştir.³² Kordon kanı nakli iyi bir seçenek olarak belirtilmesine karşı başarı için çekirdekli hücre sayısının çok yeterli ($> 4.0 \times 10^7/\text{kg}$) olmasının gerekmesinin yanı sıra günümüzde haplo uygun aile içi vericiden yapılan nakillerin başarısının çok iyi olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir. Aplastik anemi hastalarında kordon kanı transplantasyonu ile haplo uyumlu nakiller karşılaştırıldığı Japonya'da çok yakın zamanda yapılan çok merkezli çalışmada akut ve kronik GVHH sıklığı her iki grupta benzer bulunmakla birlikte haplo nakillerde engraftman ve hastalısız yaşam oranının daha yüksek (%78.7'e karşı %62.2) bulunması nedeniyle haplo uyumlu aile içi vericilerin aile dışı uyumlu kordon kanına tercih edilmesinin daha uygun olacağı belirtilmiştir.³³

Tam uygun aile dışı vericiden nakillerde hazırlama rejimi olarak fludarabin ($120 \text{ mg}/\text{m}^2$), siklofosfamid (CY) ($1200 \text{ mg}/\text{m}^2$) ve ATG (thymoglobulin $10\text{-}15 \text{ mg}/\text{kg}$) kullanımının yeterli olduğu, düşük doz (200 cGy) TBI eklenmesinin gerekli olmadığı gösterilmiş ancak %17 oranında görülen greft rejeksiyonunu azaltmak için belki siklofosfamid dozunun daha artırılmasının ($120 \text{ mg}/\text{kg}$) uygun olabileceği belirtilmiştir.³¹ Siklofosfamide bağlı özellikle geç yan etkilerden kurtulabilmek için Japonya "Aplastik Anemi" grubunun yaptığı çalışmada hazırlama rejiminde fludarabin (FLU) ve ATG'nin yanı sıra melfalan (MEL) veya CY kullanımını karşılaştırmıştır.³² Bu çalışmada MEL kullanımı ile çok daha iyi olması nedeniyle Japonya'da özellikle aile dışı vericilerden nakillerde hazırlama rejimi olarak FLU ($125 \text{ mg}/\text{m}^2$), MEL ($140 \text{ mg}/\text{m}^2$) ve ATG kullanılması önerilmektedir.³⁴ Ayrıca çocuklarda küçük serilerde hazırlama rejimlerinde "FLU + CY + alemtuzumab" kombinasyonu ile de başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir.³⁵

İmmünoşüpresif Tedavi

Aplastik anemide birinci basamak immünoşüpresif tedavi (İST), ATG ve siklosporinden (CsA) oluşur. Bu tedaviye yanıt en erken tedavi başlangıcından yaklaşık 3 ayda olmak üzere genellikle 6 ay sonrasında elde edilir. Tedaviden 6 ay sonraki genel yanıt oranı yaklaşık %60-75 olmakla birlikte bunların sadece yaklaşık %40'ı tam yanıt ve yanıt elde edilenlerin de yaklaşık 1/3'ünde zamanla kan değerleri giderek düşer ve ikinci basamak tedaviye gereksinim gösterir.³⁶ Ayrıca izlemde yaklaşık hastaların %10-15'inde klonal bozukluklar ve çok daha azında MDS veya lösemi gelişebilmektedir.³⁷ İmmünoşüpresif tedaviye alınan yanıt çocuk hastalarda daha iyi olduğu gösterilmiştir. İST almış aplastik anemili 314 çocuk hasta ile kuzey Amerika'da yapılan çok merkezli en büyük sayıdaki çalışmada İST'e genel yanıt oranı %71.2 olarak bulunmuş ve bunların %59.8'ini tam yanıt oluşturmuştur; yanıt alınma zamanının ortancası 6 ay (3-12 ay) olarak bulunmuştur.³⁸ Tedaviye yanıt verenler arasında 5 yıl sonraki relaps oranı da %17 olarak daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca yine erişkin sonuçlarından daha iyi olarak 5 yıllık genel yaşam oranı %93, hastalısız yaşam oranı %64, klonal bozukluk gelişme %7 ve MDS veya lösemi gelişme oranı ise %1.9 olarak bulunmuştur. Tedaviye bağlı komplikasyon olarak bu hastaların %56.4'ünde enfeksiyon ve %23.6'sında kanama görülmüştür. Tedaviye olumlu yanıtı belirleyen kriterler tüm çalışmalarda benzer olmamakla birlikte tanıdan kısa süre sonra (< 1 ay) tedaviye başlanması, aplazinin daha hafif olması (retikülosit $> 25.000/\text{mm}^3$, TNS $> 200/\text{mm}^3$, TLS $> 1000/\text{mm}^3$), PNH klonunun bulunması, lenfositlerde telome-re uzunluğunun fazla olmasının genelde olumlu yanıtı gösterdiği gösterilmiştir.^{12,38-40} **Tam uygun aile içi vericisi olmayan veya tanıdan kısa süre sonra tam uygun aile dışı vericiden HKHN uygulamanın mümkün olmadığı çocuk ve genç erişkin hastalar için standart olarak İST birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir.** Çok yakın zamanda Amerika Birleşik Devletleri'nde "National Institute of Health (NIH)" merkezinde Neal Young ve arkadaşları İST ve HKHN uygulamalarının uzun dönem yaşam sonuçlarını araştıran çok önemli bir çalışma sonucunu yayınlamıştır. Bu çalışmaya NIH'de 200 yılı ve sonrasında HKHN (n: 3571) ve İST (n: 395) alan hastalar dahil edilmiştir.⁴¹ Nakil uygulananların yaklaşık yarısını tam

uygun aile içi vericiden nakiller oluşturmak-
tadır. Bu çalışmada ilk 1 yıl içinde mortalite
HKHN ve İST uygulananlarda sırası ile %19
ve %4 olarak bulunmuştur. İlk yıldan sonraki
yıl içinde mortalite normal toplumla karşı-
laştırıldığında tüm tedavi yaklaşımları için
yüksek olmakla birlikte en yüksek alternatif
vericilerden nakillerde olmuştur.⁴¹ Ancak
daha sonraki izlemde mortalite oranı tüm
tedavi yaklaşımları ile giderek azalmış ve 5
yıldan sonra mortalite oranı normal toplum
seviyelerine inmiş ve İST ile HKHN arasında
bir fark görülmemiştir.

İmmünoşüpresif tedavide at kaynaklı ATG
ile tavşan kaynaklı ATG ürünlerin etkinliğini
karşılaştıran tüm çalışmalar değerlendiril-
diğinde özellikle Asya popülasyonu dışın-
da at kaynaklı ATG'nin belirgin olarak daha
iyi ($P<0.0001$) olduğu görülmektedir.⁴² Bu
konuda yapılmış tek randomize kontrollü
çalışmada aplastik anemi hastalarında 6'ncı
aydaki hematolojik yanıt at kaynaklı ATG
(ATGAM, Pfizer) ile %68 ve tavşan kaynaklı
ATG (Thymoglobulin, Genzyme) ile %37 ola-
rak çok belirgin farklı ($P<0.001$) bulunmuş-
tur.⁴³ Bu nedenle İST'de ATG olarak at kay-
naklı ürün kullanılmalıdır. Siklosporin dozu,
en düşük kan düzeyi 150-300 mcg/L olacak
şekilde ayarlanarak en az 6-12 ay kullanılma-
lı ve şayet yanıt var ise yavaş yavaş azaltılarak
en erken ikinci yılda kesilmesi hedeflenme-
lidir. Siklosporin dozunu azaltılarak kesilmesi
konusunda yapılan bir çalışmada stabil bir
hematolojik yanıtın en az 3 ay süre ile sağ-
lanmasından sonra doz azaltımı başlanmış
ve yavaş ve hızlı doz azaltımında sırasıyla
ayda bir %10 (%8-12) veya %18 (%15-20)
doz azaltımı uygulanmıştır. Bu çalışmada
hızlı doz azaltımı uygulanan grupta relaps
oranı %60 iken yavaş doz azaltımı grubunda
%7.6 olarak belirgin az ($P=0.001$) bulunmuş-
tur.⁴⁴ Sonuç olarak CsA tedavisi İST'nin çok
önemli bir parçası olarak yaklaşık 12 ay tam
dozdan kullanıldıktan sonra dozunu ayda
bir yaklaşık %8-10 oranında kan değerlerine
göre azaltmaya devam etmek ve şayet azal-
tım sırasında veya kesilmesi sonrasında kan
değerleri düşmeye başlarsa CsA dozunun
arttırılması veya tedavisine tekrar başlanma-
sı önerilir.^{36,44}

Standart İST olan at kaynaklı ATG ile CsA
tedavisinin yanına eltrombopag eklenmesi-
nin etkisi yakın zamanda yapılan çalışmar-
da araştırılmıştır.^{45,46} Bu tedavi yaklaşımının
hipotezi, İST'e yanıt için sınırlandırıcı etki
yapan azalmış sayıdaki kök hücre sayısının

eltrombopag ile arttırılmasıdır. Bu nedenle
ATG tedavisi ile birlikte veya bundan sonra
başlanarak 6 ay süre ile bu çalışmalarda
kullanılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde
tek merkezli olarak 92 ağır aplastik anemi
hastasıyla yapılan non-randomize, tarihsel
kontrollü çalışmada İST'e eltrombopag eklen-
mesi ile 6 ayda yanıt elde edilenlerin %55'i
tam yanıt olmak üzere genel yanıt oranı %87
olarak tarihsel kontrollardan belirgin daha
iyi bulunmuştur.⁴⁵ Ayrıca bu çalışmada yanıt
alınarlarda ağır nötroopeniden çıkma süresi
ve transfüzyon bağımsız hale gelme süresi
de tarihsel kontrollardan daha kısa sürede
olmuştur. Bu çalışmanın ortancası 4 yıl olan
uzun dönem izleminde tarihsel kontrollar-
dan farklı olmayarak kümülatif relaps oranı
%39 ve klonal bozukluk gelişme oranı da
%15 olarak bulunmuştur.³⁶ Bundan sonra
Avrupa'da çok merkezli olarak yapılan faz 3
randomize çalışmada eltrombopag içeren
grupta 6'ncı aydaki genel yanıt oranı %68
iken eltrombopag içermeyen grupta %41
olarak bulunmuştur.⁴⁶ Ayrıca yanıt alınan
hastalarda ilk yanıtın median zamanı etrom-
bopag olmayan grupta 8.8 ay iken eltrom-
bopag içeren grupta 3.0 ay olarak çok daha
erken olarak bulunmuştur.⁴⁶ Bu nedenlerle
günümüzde erişkinler için standart İST, at
kaynaklı ATG, CsA ve eltrombopag içermek-
tedir. Ancak erişkin hastalarda İST'e eltrom-
bopag eklenmesinin çok daha iyi sonuçlara
yol açtığını gösteren tek merkezli çalışmada
çocuk hastalar (n: 40) ayrı olarak değeren-
dirildiğinde İST'e eltrombopag eklenmesi-
nin belirgin bir fark yaratmadığı (6 ayda
genel yanıt eltrombopag olan İST ile %72
olmayan tarihsel kontrol grubunda %70)
bulunmuştur.^{45,47} Buna karşın çocuklar ile
yapılan küçük sayıdaki diğer çalışmalarda
çocuklarda da İST'e eltrombopag eklenmesi
sonrası yanıt oranının daha yüksek ve yanıt
süresinin daha kısa olduğu bulunmuştur.^{48,49}
Bu nedenlerle çocuk AAA hastalarında İST'e
eltrombopag eklenmesi standart bir yakla-
şım olmamakla birlikte önerilmektedir.

Haplo Uygun Aile İçi Vericiden Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Aplastik anemide standart tedavi yaklaşı-
mı olarak haplo-HKHN yani 5-8/10 doku
tipi uyumlu aile içi vericiden nakil, birinci
basamak tedavisi olarak uygulanan İST'e
yanıt alınmayan ve tam uyumlu aile dışı
vericisi olmayan hastalar için önerilmektedir.
Birinci basamak tedavi olarak haplo-HKHN

uygulanması sadece araştırma protokolleri
kapsamında uygulanması gerektiği öneril-
mektedir.^{50,51} Haplo-HKHN uygulamaları ile
en büyük çekince GVHH, greft rejeksiyonu
ve enfeksiyon riskinin daha fazla olmasıdır.
Ancak son yıllarda destek tedavilerindeki
ilerlemelerin yanı sıra in-vivo veya ex-vi-
vo T-hücre depleasyonu konusunda farklı
yaklaşımlar ile özellikle hematolojik mali-
nitelerde haplo-HKHN ile çok iyi sonuçlar
elde edilmektedir. Bu nedenle haplo-HKHN,
son yıllarda aplastik anemi hastalarında da
uygulanmaktadır. Aplastik anemide uyula-
nan haplo-HKHN sonuçlarını sağlıklı olarak
değerlendirmek ve anlamlı bir çıkarımda
bulunmak her bir çalışmada sınırlı sayıda
hasta olmasının yanı sıra hazırlama rejim-
lerinin, GVHH profilaksisinin ve kök hücre
kaynaklarının farklı olması nedeniyle olduk-
ça zordur. Bu nedenle yakın zamanda bu
konuda yayınlanmış tüm yayınların değeren-
lendirildiği 2 meta-analiz çalışması yayın-
lanmıştır. Çok yakın zamanda yayınlanmış
olan meta-analiz çalışması 22 Haziran 2022
tarihine kadar yayınlanmış tüm İngilizce ve
Çince çalışmaları değerlendirmeye almıştır.⁵²
Bu çalışmanın sonucu olarak haplo-HKHN
ile diğer tam uyumlu aile içi ve dışı veri-
cilerden yapılan HKHN'ler karşılaştırıldığın-
da 3-yıl hastalıksız yaşamın farklı olmadığı
ancak akut GVHH (evre II-IV) kronik GVHH,
ve CMV enfeksiyon sıklığının daha fazla
olduğu bulunmuştur.⁵² Sonuç olarak da
haplo-HKHN uygulamasının aplastik ane-
mide önemli bir tedavi seçeneği olduğu
belirtlmıştır. Ancak bu önemli çalışmanın
en önemli sınırlılığı dahil etme kriteri olarak
belirtilmemiş olsa bile sadece Doğu Asya
çalışmalarının değerlendirilmeye alınmış
olmasıdır. Bu nedenle hem hasta popülasyo-
nun farklılık göstermesi hem de bu bölgede
uygulana haplo-HKHN yaklaşımının batıdaki
uygulamaların çok belirgin farklılık içermesi
nedeniyle sonuçların genellenmesinin
mümkün olamayacağı yazarlar tarafından
da belirtilmiştir. Diğer meta-analiz çalışması
EBMT tarafından 15 çalışmaya dahil olan 577
haplo-HKHN hastasının değerlendirilmesi ile
gerçekleştirilmiştir.⁵⁰ Bu çalışmada engraft-
man %97.3, evre II-IV akut GVHH %26.6, kro-
nik GVHH %25.0, yaygın kronik GVHH %5.6
ve yıllık transplanta bağlı mortalite %6.7 ola-
rak bulunmuştur.⁵⁰ Çalışmalarda uygulanan
farklı GVHH yaklaşımları karşılaştırıldığın-
da transplant sonrası siklofosamid (PTCy)
uygulanması ile daha az oranda akut GVHH,
CMV viremi ve hastalığı olduğu gösteril-

miştir. Bu çalışmaya dahil olan çalışmaların da %80'nini farklı tarzda haplo yaklaşımı uygulayan Doğu Asya'dan gelen çalışmalar oluşturmuştur. **Sonuç olarak bu çalışmayı gerçekleştiren EBMT Aplastik Anemi Alt Komitesi aplastik anemide haplo-HKHN uygulamasının birinci basamak tedavi olarak İST uygulanan ve yanıt alınamayan ve tam uygun aile dışı vericisi olmayan hastalar için önermiştir.**⁵⁰ Avrupa'da PTCy uygulaması ile haplo-HKHN uygulanan toplam 33 hastanın değerlendirildiği EBMT çalışmasında dikkat çekici bir sonuç olarak 2-yıl mortalite oranı %21.2 olarak yüksek bulunmuş ve en önemli olumlu prognostik faktör olarak da Baltimore hazırlama rejiminin kullanılması olduğu görülmüştür.⁵³ Sadece Baltimore hazırlama rejimi (Thymoglobulin 4.5 mg/kg, FLU 150 mg/m², CY 29 mg/kg ve TBI 200 cGy) ve PTCy ile GVHH profilaksisi kullanılarak protokol dahilinde haplo-HKHN uygulanan 14 merkezdeki 31 aplastik anemi hastasının değerlendirildiği çalışmada mortalite %19.0, 1-yıl hastalısız yaşam %77, akut GVHH (evre II-IV) %16 ve kronik GVHH %26 olarak bulunmuştur.⁵⁴ Bu çalışmada kök hücre kaynağı olarak bütün hastalarda kemik iliği kullanılmış ve çekirdekli hücre sayısının 4.0 x 10⁸/kg'den yüksek (en az 2.5 x 10⁸/kg) olması hedeflenmiştir. Yine aynı grubun yaptığı toplam 20 hastanın dahil olduğu çok merkezli çalışmada haplo-HKHN'nin başarı şansını arttırmak özellikle rejeksiyon riskini azaltmak amacı ile TBI dozu 400 cGy'e artırılmış ve beklediği gibi çok daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.⁵⁵ Ancak bu çalışmanın hasta sayısı az ve izlem süresi en azı 6.0 ay olacak şekilde görece kısadır. Sonuç olarak aplastik anemide haplo-HKHN uygulamalarının başarısı her geçen gün artmaktadır. Zaman içinde en iyi hazırlama rejiminin (TBI 200 veya 400 cGy, ATG içeren veya içermeyen ve dozunun yanı sıra nakile yakınlık süresi gibi) belirlenmesinin yanı sıra PTCy yaklaşımı uygulanacak olsa bile bunun için uygulanacak CY dozu ve zamanının belirlenmesi (50 veya 25 mg/kg/gün, tek veya 2 günde gibi), uygulanacak kök hücre kaynağı ve hücre miktarının netleşmesinden sonra tam uyumlu aile dışı vericilerden yapılan nakiller ile randomize edilerek yapılacak çalışmalar sonucunda haplo-HKHN uygulamasının aplastik anemide birinci basamak tedavide yerinin olup olmadığı bilimsel açıdan netleşecektir.

Kaynaklar

1. Young NS. Aplastic anemia. N Eng J Med. 2018; 379(17):1643-56.
2. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socie G, Korthof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with severe aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Haematologica. 2007; 92(1):11-18.
3. Yoshida N, Yagasaki H, Hama A, Takahashi Y, Kosaka Y, Kobayashi R, et al. Predicting response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. Haematologica. 2011; 96(5):771-4.
4. Bagby GC, Alter BP. Fanconi anemia. Semin Hematol. 2006;43(3):147-56.
5. Pinto FO, Leblanc T, Chamoussat D, Le Roux G, Brethon B, Cassinat B, et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients with bone marrow failure. Haematologica. 2009;94(4):487-95.
6. DeZern AE, Symons HJ, Resar LS, Borowitz MJ, Armanios MY, Brodsky RA. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones to exclude inherited bone marrow failure syndromes. Euro J Haematol. 2014;92: 467-70.
7. Bennett JM, Orazi A. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. Haematologica. 2009; 94:264-8.
8. Shimano KA, Narla A, Ros MJ, Gloude NJ, Allen SW, Bergstrom K, et al. Diagnostic work-up for severe aplastic anemia in children: Consensus of the North America Pediatric Aplastic Anemia Consortium. Am J Hematol. 2021; 96(11):1491-1504.
9. Hama A, Takahashi Y, Muramatsu H, Ito M, Narita A, Kosaka Y, et al. Comparison of long term outcomes between children with aplastic anemia and refractory cytopenia of childhood who received immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine. Haematologica. 2015; 100(11):1426-33.
10. Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, Nathan DG. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood. 1975; 45:355-63.
11. Rojo A, Tichelli A, Dufour C. Diagnosis of aplastic anemia. Bone Marrow Transplant. 2013; 48:162-7.
12. Killick SB, Brown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, et al. Guidelines for the diagnosis of adult aplastic anemia. Br J Haematol. 2016; 172:187-207.
13. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, Kazuko Kudo, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Takahashi Y, Kato K, Suzuki R, Ohara A, Kojima S. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. Haematologica. 2014; 99(12), 1784-1791.
14. Bacigalupo A, Oneto R, Bruno B, Socié G, Passweg J, Locasciulli A, Locasciulli A, Van Lint MT, Tichelli A, McCann S, Marsh J, Ljungman P, Hows J, Marin P, Schrezenmeier H. Current Results of Bone Marrow Transplantation in Patients with Acquired Severe Aplastic Anemia Report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Acta Haematol. 2000; 103:19-25.
15. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, Van-Lint MT, McCann S, Arcese W, Dallorso S, Di Bartolomeo P, Fagioli F, Locasciulli A, Lawler M, Bacigalupo A on behalf of GITMO/EBMT. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. Blood. 2000; 96(5):1690-1697.
16. Gupta V, Eapen M, Brazauskas R, Carreras J, Aljurf M, Gale RP, Hale GA, Ilhan O, Passweg JR, Ringden O, Sabloff M, Schrezenmeier H, Socié G, Marsh JC. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors. Haematologica. 2010; 95(12):2119-2125.
17. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JCW, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, Camitta BM, Champlin RE, Gale RP, Fuhrer M, Klein JP, Locasciulli A, Oneto R, Schattenberg AV, Socié G, Eapen M. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. Blood. 2007; 110:1397-1400.
18. Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H, Tichelli A, Locasciulli A, Fuehrer M, Risitano AM, Dufour C, Passweg JR, Oneto R, Aljurf M, Flynn C, Mialou V, Hamladi RM, Marsh JC; Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (WPSAA-EBMT). Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. Haematologica. 2012; 97(8), 1142-1148.
19. Russell NH, Gratwohl A, Schmitz N. Developments in allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation. Br J Haematol. 1998; 103, 594-600.
20. Storb R, Etzioni R, Anasetti C, Appelbaum FR, Buckner CD, Bensinger W, Bryant E, Clift R, Deeg HJ, Doney K et al. Cyclophosphamide Combined With Antithymocyte Globulin in Preparation for Allogeneic Marrow Transplants in Patients With Aplastic Anemia. Blood. 1994; 84 (3): 941-949.
21. Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, Chaucey T, Forman SJ, Deeg HJ, Hu WW, Appelbaum FR, Doney K, Flowers ME, Sanders J, Leisenring W. Cyclophosphamide and Antithymocyte Globulin to Condition Patients With Aplastic Anemia for Allogeneic Marrow Transplantation: The Experience in Four Centers. Biol Blood Marrow Transplant; 2001; 7:39-44.

22. Burroughs LM, Woolfrey AE, Storer BE, Deeg HJ, Flowers ME, Martin PJ, Carpenter PA, Doney K, Appelbaum FR, Sanders JE, Storb R. Success of allogeneic marrow transplantation for children with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*; 2012; 158: 120–128.
23. Maury S, Bacigalupo A, Anderlini P, Aljurf M, Marsh J, Socie G, Oneto R, Passweg JR. Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica* 2009; 94: 1312-5.
24. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, Van-Lint MT, McCann S, Arcese W, Dallorso S, Di Bartolomeo P, Fagioli F, Locasciulli A, Lawler M, Bacigalupo A. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood*. 2000; 96(5):1690-1697.
25. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2017; 129(11):1428-36.
26. Savasan S. Acquired aplastic anemia: What have we learned and what is in the horizon. *Pediatr Clin N Am*. 2018; 65:597-606.
27. Dufour C, Veys P, Carraro E, Bhatnagar N, Pillon M, Wynn R, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2015; 171, 585–594.
28. Yagasaki H, Takahashi Y, Hama A, Kudo K, Nishio N, Muramatsu H, et al. Comparison of matched-sibling donor BMT and unrelated donor BMT in children adolescent with acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:1508-13.
29. Pulsipher MA, Lehmann LE, Bertuch AA, Sasa G, Olson T, Nakano T, et al. A study assessing the feasibility of randomization of pediatric and young adult patients between matched unrelated donor bone marrow transplantation and immune-suppressive therapy for newly diagnosed severe aplastic anemia: a joint pilot trial of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium and the Pediatric Transplantation and Cellular Therapy Consortium. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67: e28444-52.
30. Bacigalupo A, Socie G, Hamladij RM, Aljurf M, Maschan A, Kyrz-Krzemien S, 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.
31. Bacigalupo A, Socie G, Lanino E, Prete A, Locatelli F, Locasciulli A, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia : a retrospective study from the EBMT-SAA working party. *Haematologica*. 2010; 95(8): 976-82.
32. Peffault de Latour R, Chevret S, Jubert C, Sirvent A, Galambrun C, Ruggeri A, et al. *Blood*. 2018; 132(7):750-4.
33. Onishi Y, Mori T, Yamazaki H, Hiramoto N, Zaimoku Y, Kanaya M, et al. Comparison of haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide versus umbilical cord blood transplantation in adult patients with aplastic anemia. *Transplant Cellular Therapy*. 10.1016/j.tct.2023.09.009.
34. Yoshida N, Takahashi Y, Yabe H, Kobayashi R, Watanabe K, Kodo K, et al. Conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs fludarabine/cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55:1272-81.
35. Marsh JC, Pearce RM, Koh MB, Lim Z, Pagliuca A, Mufti GJ, et al; British Society for Blood and Marrow Transplantation, Clinical Trials Committee. Retrospective study of alemtuzumab vs ATG-based conditioning without irradiation for unrelated and matched sibling donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a study from the British Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49: 42–48.
36. Patel BA, Groarke EM, Lotter J, Shalhoub R, Rodrigues FG, Rios O, et al. Long-term outcome in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag: a phase 2 study. *Blood*. 2022; 139(1): 34-43.
37. Patel BA, Ghannam J, Groarke EM, Goswami M, Dillon L, Rodrigues FG, et al. Detectable mutations precede late myeloid neoplasia in aplastic anemia. *Haematologica*. 2012; 106(2):647-650.
38. Rogers ZR, Nakano TA, Olson TS, Bertuch AA, Wang W, Gillo A, et al. Immunosuppressive therapy for pediatric aplastic anemia: a North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium study. *Haematologica*. 2019; 104(10):1974-83.
39. Lan Y, Chang L, Yi M, Cai Y, Feng J, Ren Y, et al. Long term outcomes of 172 children with severe aplastic anemia treated with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine. *Annals Hematol*. 2021; 100:53-61.
40. Bacigalupo A, Oneto R, Schrezenmeier H, Hochsmann B, Dufour C, Kojima S, et al. First line treatment of aplastic anemia with thymoglobuline in Europe and Asia: Outcome of 955 patients treated 2001-2012. *Am J Hematol*. 2018; 93:643-8.
41. Nakamura R, Patel BA, Kim S, Wong L, Armenian SH, Groarke EM, et al. Conditional survival and standardized mortality ratios of patients with severe aplastic anemia surviving at least one year after hematopoietic cell transplantation or immunosuppressive therapy. *Haematologica*. 10.3324/haematol.2023.282781. Publisher online: 1 June 2023.
42. Yang N, Chen J, Zhang H, Dai Z, Yao H, Ma X, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment naive aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2017; 96:2031-43.
43. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Eng J Med*. 2011; 365(5): 430-8.
44. Saracco P, Quarello P, Iori AP, Zecca M, Longoni D, Svahn J, et al. Cyclosporine A response and dependence in children with acquired aplastic anemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *Br J Haematol*. 2008; 140:197-205.
45. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Eng J Med*. 2017; 376(16):1540-50.
46. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, Trewel SR, Cook R, Griffin M. Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic anemia. *N Eng J Med*. 2022; 386(1):11-23.
47. Groarke EM, Patel BA, Rodrigues FG, Rios O, Lotter J, Baldoni D, et al. Eltrombopag added to immunosuppression for children with treatment naive severe aplastic anemia. *Br J Haematol*. 2021; 190:605-14.
48. Lesman H, Jacobs T, Boals M, Gray N, Lewis S, Ding J, et al. Eltrombopag in children with severe aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68:e29066.
49. Zhao Y, Yang W, Zhao X, Hu X, Hu J, Liu X, et al. Efficacy of eltrombopag with immunosuppressive therapy for children with acquired aplastic anemia. *Front Pediatr*. 2023; 10:1095143.
50. ElGohary G, Fakhri RE, Latour R, Risitano A, Marsh J, Schrezenmeier H, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systemic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55:1906-17.
51. Bacigalupo A, Giammarco S. Haploidentical donor transplants for severe aplastic anemia. *Semin Hematol*. 2019; 56:190-3.
52. Zhao J, Zheng M, Su L, Guo X. Meta-analysis of the results of haploidentical transplantation in the treatment of aplastic anemia. *Ann Hematol*. 2023; 102:2565-87.
53. Prata PH, Eikema D, Afansyev B, Bosman P, Smiers F, Diez-Martin JL, et al. Haploidentical transplantation and posttransplant cyclophosphamide for treating aplastic anemia patients: a report from the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55:1050-8.
54. DeZern A, Eapen M, Wu J, Talano J, Solh M, Saldana BD, et al. Haploidentical bone marrow transplantation in patients with relapsed or refractory severe aplastic anemia in the USA (BMT CTN 1502): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Hematol*. 2022; 9:e660-9.
55. DeZern A, Zahurak M, Symons H, Cooke K, Huff CA, Jain T. Alternative donor BMT with post-transplant cyclophosphamide as initial therapy for acquired severe aplastic anemia. *Blood*. 2023; 141(25): 3031-8.

Donör Hücreli Lösemi

Dr. Fatih ERBEY

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Donör hücreli lösemi (DHL), allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)'nin nadir görülen bir komplikasyonudur. Fialkow ve arkadaşları tarafından 1971 yılında yapılan ilk tanımlamadan bu yana, literatürde birçok vaka bildirilmiştir. Ancak, gerçek insidansı belirsizliğini korumaktadır. EBMt tarafından yakın zamanda yapılan bir araştırmada, DHL prevalansının 100.000 nakil başına 80,5 vaka olduğu ve HKHN'den sonraki 5, 10 ve 25. yılda kümülatif insidansın sırasıyla %0.067, %0.132 ve %0.363 olduğu tahmin edilmiştir. DHL insidansı, muhtemelen gelişmiş tespit ve raporlama yöntemlerine bağlı olarak zaman içinde artmıştır. 1994 allojeneik hematopoetik hücre nakli alıcısını içeren retrospektif bir analizde, 30 yıl içerisinde DHL sıklığının %0.2'den %0.7'ye çıktığı gösterilmiştir.

Patogenez çok açık olmamakla beraber, çoklu mekanizmalar üzerinde durulmuş, donör ve alıcıyla ilişkili faktörlerin kombinasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Alıcıda donör hücreli lösemi gelişimi için potansiyel mekanizmalar;

- Donörde gizli lösemi veya hematolojik malignitelere genetik yatkınlık,
- Bozulmuş immün gözetim,
- İndüklenmiş veya kalıtsal stromal anormallikler,
- Konak dokuların değişen sinyalleri yoluyla engraftman sırasında donör hücrelerinin dönüşümü,
- Onkogenlerin edinilmesine yol açan donör hücrelerinin kalıntı lösemik hücrelerle füzyonu,
- Önceki kemoterapi, TBI ile hazırlama rejimi kullanımı,
- Nakil sonrası viral ve bakteriyel enfeksiyonlar.

HKHN'den DHL'nin başlangıcına kadar geçen ortalama süre 17 ay gibidir. Bu süre genç donörü olanlarda daha uzundur. Bunun nedeni yaşlı donörlerde klonal hematopoezin belirsiz potansiyeli (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential – CHIP)'nin daha fazla olması ve yaşa bağlı klonal hematopoezin (Age-Related Clonal Hematopoiesis – ARCH) daha yaygın olmasıdır. Ancak CHIP/ARCH ile DHL arasındaki ilişkinin karmaşık olduğunu ve tam olarak anlaşılmadığını belirtmek gerekir. Ayrıca donör yaşı ile DHL riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını söyleyen çalışmalarda bulunmaktadır.

Tanı için nakil sonrası gelişen löseminin donör hücre kaynaklı olduğunu göstermek gerekir. Lösemik hücrelerin donör kaynaklı olduğunu doğrulamak için, donör kimerizmi ile birlikte, geleneksel sitogenetik, FISH ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır.

DHL için tedavi seçenekleri arasında kemoterapi, radyoterapi ve donör lenfosit infüzyonu yer almaktadır, ancak bu tedavilerin etkinliği sınırlıdır. DHL'nin prognozu genellikle kötüdür ve medyan sağkalım süresi birkaç ay ile birkaç yıl arasında değişir. Bu nedenle, DHL'nin erken teşhisi ve önlenmesi, allojenik HKHN alıcılarının sonuçlarını iyileştirmek için çok önemlidir. Ayrıca, donör hücre patolojisini öngören anormalliklerin tespiti, donör seçimi konusunda bilgi verebilir. Bu anormalliklerin erken tespiti, hastalık seyrinde daha erken terapötik müdahaleye olanak sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Fialkow PJ, Thomas ED, Bryant JI, Neiman PE. Leukaemic transformation of engrafted human marrow cells in vivo. *Lancet*. 1971;6:251-5.
2. Engel N, Rovo A, Badoglio M, Labopin M, Basak GW, Beguin Y, et al. European experience and risk factor analysis of donor cell-derived leukaemias/MDS following haematopoietic cell transplantation. *Leukemia*. 2019;33:508-17.
3. Socie G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, Cahn JY, 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*. 1999;341(1):14-21.
4. Goyal SD, Slade M, Shanley R, Szer J, Grigg AP, Kennedy GA. Donor cell leukemia: a review. *Bone Marrow Transplantation*. 2019;54(8):1135-1141.
5. Smith M, Arthur C, Robinson S. Donor cell leukemia – a review. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45(3):351- 357.
6. Wang ML, Sandmaier BM, Maloney DG. Donor cell leukemia after allogeneic stem cell transplantation: risk factors, treatment, and prevention. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;26(7):e163-e169.

Ph Pozitif ALL'de Allojeneik Nakil: Ne Onunla Ne Onsuz

Dr. Pervin TOPÇUOĞLU

Ankara Üniversitesi, Ankara

Philadelphia kromozomu pozitif (Ph+) akut lenfoblastik lösemi (ALL) yetişkin ALL larda yaygın bir genetik alttıptir (1-3). Philadelphia kromozomu kromozom 9 ile 22 arasında [(t9;22)(q34;q11)] resiprokal translokasyon sonucu BCR-ABL füzyon gen ürünü oluşumudur. Bu gen ürünü yapısal olarak aktif ABL kinazı kodlar. Bu translokasyonlar ALL'de kötü prognostik özelliğe neden olur. Ancak ABL tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİlar) kemoterapiye eklenmesi ile Ph+ ALL'de sonuçlar düzelmiştir. Birinci ve 2.kuşak TKİlar sonrası Ph+ ALL'de uzun dönem sağkalım %35-45 arasında değiştiği bildirilmiştir. Günümüzde uygun donörü olan hastalarda 1.tam remisyonda konsolidatif allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (Allo-HKHN) halen standart tedavi yaklaşımıdır.

Tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanıma girmesi sonrası Ph+ ALL tedavisinde yapılmış önemli ilk çalışmalardan biri UKALLXII/ECOG2993'dür (4). Bu çalışmaya 1993-2003 arası Ph+ ALL tanılı 266 hasta kaydedilmiştir. Öncelikle İmatinib verilen ve verilmeyenler, ardından da her grup kendi içinde transplantasyon yapılan ve yapılmayan olarak ayrı değerlendirmiştir. Tam yanıt oranları imatinib almayanlarda %82 iken imatinib alanlarda %92 (p0,004), 4 yıllık sağkalım olasılığının da yanıtlara paralel olarak imatinib eklenenlerde uzadığı saptanmıştır (%22 ye karşı %38, p=0,003). Bu çalışmada imatinib grubunda %68 hasta allo-HKHN, %3 Otolog-HKHN ve %28 ide kemoterapi+İmatinib tedavisi ile devam etmiştir. Allo-HKHN yapılan hastalarda 10 yıllık sağkalım olasılığı myeloablative hazırlık rejimi alanlarda %47, indirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejiminde ise %26 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada transplantasyon yapılmayan hastalarda 10 yıllık sağkalım olasılığı %12 hesaplanmış ve anlamlı oranda düşük olduğu bildirilmiştir. Birinci kuşak TKİ'ların kemoterapiye eklenmesi ve ardından allo-HKHN ile konsolide edilmesi gerektiğini gösteren önemli bir çalışmadır. MD Anderson Kanseri Merkezi tarafından yapılmış olan çalışmada: Ph+ ALL hastalarında Dasatinib+Kemoterapi sonrası 1.tam remisyonda %49 hasta (n=41) konsolidatif allo-HKHN ve ardından dasatinib idamesi vermişlerdir (5). Allo-HKHN yapılanlarda bir yıllık nüksüz sağkalım %71 ve genel sağkalım ise %87 bulunmuştur. Günümüzde 3.kuşak TKİların kullanıma girmesi ile Ponatinib'in KT ye eklenmesi Ph+ ALL'de yanıt oranlarını daha da artırmış (6,7). Bu çalışmada 80 aylık takipte %23 hastanın transplantasyon ihtiyacı olduğunu göstermişlerdir. Bunun nedeni ise tedavi ile derin moleküler yanıt alınmaması olarak belirtilmektedir.

Son zamanlarda güncel olan kemoterapisiz tedavi yaklaşımlarıdır. Bu kapsamda en önemli çalışma DALBA çalışmasıdır (8,9). Bu çalışmada 29 hastaya transplantasyon yapılmamış ve uzun dönem takiplerinde 28 tam hematolojik ve 27 si moleküler yanıtta olduğu bildirilmiştir. Çalışmada 24 hastaya hematolojik 1.tam yanıtta ancak ölçülebilir moleküler hastalığın olması nedeni ile allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılmıştır. Bu çalışmada ayrıca kötü prognostik özelliği olan IKZF mutasyonu değerlendirilmiş, IKZF mutasyonu tek başına ise IKZF mutasyonu olmayan hastalar ile benzer hastalıklı sağkalıma sahip olduğu, ancak IKZF mutasyonu ek genomik anormalliklere eşlik ediyorsa hastalıklı sağkalımın anlamlı kısaldığı saptanmıştır.

MD Anderson grubu TKllar ile Ph+ ALL tedavisinde progresyonu belirleyen faktörleri değerlendirdikleri çalışmada ise (10): Eğer hastalar 3.ayda moleküler tam yanıt- lı ise transplantasyon olan ve olmayanlar arasında hastalıksız sağkalımın farkı olmadığının göstermişlerdir. Aslında bu çalışmadan çıkan sonuca göre yorum yapmak gerekirse moleküler yanıt vermeyenlerde transplantasyon düşünülmesi gerektiğidir.

Sonuçta, Ph+ ALL de tam yanıt elde edilen hastalarda kime transplantasyon yapalım sorusu için aşağıdaki durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

- 1) Hastanın transplantasyona uygunluğu;
- 2) Tam moleküler yanıtı ulaşıp ulaşmadığı;
- 3) Yüksek riskli genetik özelliklerin olup olmadığı örn: IKZF1 mutasyonu gibi;
- 4) Yeni kuşak TKllere, ponatinib gibi ve monoklonal antikorlara ulaşım

Kaynaklar

1. Silva W, Rego E. How to Manage Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Resource-Constrained Settings. 2023 Dec 10;15(24):5783. DOI: 10.3390/cancers15245783
2. Foà R, Chiaretti S Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2022 Jun 23;386(25):2399-2411. doi: 10.1056/NEJMr2113347.
3. Mat thew J&Wieduwilt. Ph+ ALL in 2022: is there an optimal approach? ASH Ecuation Book 2002
4. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrad G, Litzow L, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2014 Feb 6;123(6):843-50. doi: 10.1182/blood-2013-09-529008. Epub 2013 Nov 25.
5. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, Forman SJ, H CS, W JYC, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL. Blood Adv . 2016 Dec 27;1(3):250-259. doi: 10.1182/bloodadvances.2016001495.
6. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, Thomas D, Huang X, Faderl S, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1547-1555. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00207-7. Epub 2015 Sep 30.
7. Kantarjian H, Short NJ, Jain N, Sasaki K, Huang X, Haddad FG, et al. Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-months follow-up results. Am J Hematol . 2023 Mar;98(3):493-501. doi: 10.1002/ajh.26816. Epub 2023 Jan 4.
8. Foa R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC; et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med . 2020 Oct 22;383(17):1613-1623. doi: 10.1056/NEJMoa2016272.
9. Foa R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC; et al. Long-Term Results of the Dasatinib-Blinatumomab Protocol for Adult Philadelphia-Positive ALL. J Clin Oncol 2023 Dec 21;JCO2301075. doi: 10.1200/JCO.23.01075.
10. Sasaki K, Kantarjian HM, Short NJ, Samra B, Khoury JD, Kanagal Shamanna R, et al. Prognostic Factors for Progression in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Complete Molecular Response Within 3 Months of Therapy With Tyrosine Kinase Inhibitors. Cancer. 2021 Aug 1;127(15):2648-2656. doi: 10.1002/cncr.33529. Epub 2021 Apr 1.

Kapiller Kaçış Sendromu

Dr. Salih GÖZMEN

Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Kapiller kaçış sendromu terimi, proteinlere karşı artmış kapiller geçirgenlikle ilişkili bu hastalık belirtileri kümesini tanımlamak için kullanılmıştır. Proteinlere karşı kapiller geçirgenliğin artması, proteinden zengin sıvının intravasküler alandan interstisyel alana kaybına yol açar. Bu fenomenle en sık ilişkilendirilen hastalık sepsis olsa da, diğer birçok hastalık yaygın gode bırakan ödem, eksüdatif seröz boşluk efüzyonları, non-kardiyojenik pulmoner ödem, hipotansiyon ve bazı durumlarda çoklu organ yetmezliği ile birlikte hipovolemik şok belirtileriyle "sepsis benzeri" bir sendroma yol açabilir.

Kapiller kaçış sendromunun gerçek insidansı bilinmemektedir. Birçok kapiller kaçış vakasının tanınmaması ve kültür negatif sepsis olarak etiketlenmesi veya hipoalbuminemi gibi alternatif bir patofizyolojiye atfedilmesi muhtemeldir. Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında engraftman sendromuna bağlı kapiller kaçış, kullanılan engraftman sendromu tanımına bağlı olarak %7 ila %55 arasında bir insidansa sahiptir.

Kök Hücre Naklinden Sonra Gelişen Kapiller Kaçış Sendromu

Endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu, hematopoetik kök hücre naklini (KHN) takiben hastaya ve nakle özgü çeşitli faktörler tarafından tetiklenebilir. Proinflamatuvar, protrombotik ve proapoptotik yollar aracılığıyla ortaya çıkan endotel hasarı, toplu olarak endotel hasarı sendromları (EHS) olarak adlandırılan ve örtüşen klinik sendromlarda kendini gösterebilir. EHS, veno-tıkalıcı hastalık (VOD) olarak da bilinen sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), transplant ilişkili trombotik mikroanjiyopati, vasküler idiyopatik pnömoni sendromu, kapiller kaçış sendromu, engraftman sendromu ve posterior reversibl ensefalopati sendromunu içerir. KHN sonrası EHS nispeten nadirdir ancak yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir. Graft versus host hastalığı (GVHD) ile önemli klinik örtüşme olabilir, bu da tanı ve yönetim stratejilerini zorlaştırır. Kapiller kaçış sendromu, KHN sonrası potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu durum, dokularda sıvı ve makromolekül birikimi nedeniyle vasküler kollaps ve şok, hemokonsantrasyon ve nihayetinde anazarka ile sonuçlanan geçici ancak şiddetli hipotansiyon ile karakterizedir. Akraba olmayan bir donörden allojenik KHN, G-CSF uygulaması ve yoğun kemo/radyoterapi, kapiller kaçış sendromu gelişimi için olası risk faktörleri olarak öne sürülmüştür.

Engraftman sendromu

Engraftman sendromu, hematopoetik kök hücre naklinden sonra, genellikle 3ngraftman civarında ortaya çıkar ve IL-1, TNF-α ve interferon-γ gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımına aracılık eder. Klinik belirtiler arasında ateş, hipotansiyon, ödem, asit, plevral efüzyonlar, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem ve değişken böbrek fonksiyon bozukluğu yer alır. Engraftman sendromu insidansı nakil türüne göre değişir. Akut böbrek hasarı yaygındır. Engraftman sendromuna bağlı kapiller kaçış steroid tedavisine yanıt verir.

Patofizyoloji

Kapiller kaçış sendromuna neden olan tüm hastalıklar aynı altta yatan patofizyolojik anormallik - proteinlere karşı kapiller geçirgenlikte artış - paylaşır. Sonuç olarak, intravasküler

alandan interstisyel alana proteinden zengin sıvı kaybı olur. Tüm vakalarda, kapiller kaçışının altında yatan nedenin hipersitokini olduğu inandırılmaktadır.

Endotelin intravasküler ve interstisyel alanlar arasında bir bariyer görevi görebilmesi, komşu endotel hücreleri arasındaki bağın bütünlüğüne bağlıdır. Endotel hücreleri komşu hücrelere 2 tip hücre bağlantı noktası aracılığıyla bağlanır: Adherens bağlantı noktaları (AJ'ler) ve sıkı bağlantı noktaları. AJ'ler endotelial hücreden hücreye bağlanmanın ve dolayısıyla geçirgenliğin en önemli bileşeni gibi görünmektedir. Hafif inflammatuar uyaranlar AJ'yi zayıflatır ve geçirgenliği artırır ancak endotelial mimarının bütünlüğünü korur. Daha büyük inflammatuar uyaranlar ise endotelial hücre ayrılmasına neden olarak endotelial hücreler arasında boşluklara ve geçirgenlikte önemli artışlara yol açar.

Belirtiler

Hemodinamik belirtiler

Intravasküler alandan proteinden zengin sıvı kaybı intravasküler hacim azalmasına yol açarak renin, anjiyotensin ve aldosteron sisteminin ikincil aktivasyonuna; sempatik sinir sistemine ve vazopressin salgılamasına neden olur. Ortaya çıkan sodyum ve su retansiyonu, sistemik ödem ve ekssüdatif seröz kavite efüzyonları ile sonuçlanır. Kapiller kaçış ani başlangıçlı ve şiddetli olduğunda, önemli hemokonsantrasyon meydana gelebilir. Bu hemokonsantrasyon, kapiller kaçış şiddetinin bir göstergesi olarak hizmet edebilir. Daha yavaş başlayan hastalıklar hemokonsantrasyon göstermez. En ağır vakalarda, kapiller kaçak sendromunu hipovolemik şokla sonuçlanabilir.

Pulmoner belirtiler

Şiddetli kapiller kaçak sendromu vakalarında kardiyogenik olmayan pulmoner ödem görülür. Ayrıca, resüsitasyon sırasında büyük hacimlerde IV sıvı alan hastalarda, kan basıncı stabilize olduğunda hayatı tehdit eden pulmoner ödem gelişebilir. Plevral efüzyonlar ve nonkardiyogenik pulmoner ödem görülebilmeye rağmen, en sık görülen solunum anormallikleri, diyafragmatik inişi kısıtlayan büyük hacimli asitlerin varlığına bağlı olarak dispne ve hafif hipoksidir. Bu, düşük akciğer hacimlerinin yanı sıra solunum içinde artışa neden olur.

Renal belirtiler

Akut böbrek hasarı (ABH), kapiller kaçış sendromunun yaygın bir belirtisidir. ABH'nın en yaygın nedenleri intravasküler hacim azalmasına bağlı prerenal ve ardından gelişen akut tubuler nekrozdur. Hipotansiyona ek olarak, kapiller kaçak sendromunda akut tubuler nekroz (ATN) gelişiminde sitokinlerin rolü muhtemel görünmektedir. Bazı vakalarda, miyoglobini ile sonuçlanan rabdomiyoliz gelişimi ATN'ye katkıda bulunur.

Diğer sistemler

Ödem tüm vücutta geliştiğinden, çoğu sistemin ödem birikiminden etkilenmesi muhtemeldir. Bununla birlikte, kapiller kaçış sendromunda diğer organ sistemlerine ilişkin geniş veri setleri mevcut değildir. İleri derecede ciddi hastalarda kas ödemeine bağlı olarak rabdomiyoliz ve kompartman sendromu gelişebilir. Karın ağrısı, bulantı ve kusma kapiller kaçak hastalarında yaygındır.

Yönetim

Sıvı yönetimi, kapiller kaçak sendromunun tedavisinde en kritik unsurdur. Kapiller kaçığı olan hastaların hemodinamik profili, sağlam perfüzyon ve sıvı yüklenmesi ile stabil kan basıncından fulminan hipovolemik şoka kadar değişebilir. Hafif hipotansiyonu olanlarda kan basıncı genellikle kristaloid formundaki IV sıvılara yanıt verir. Şiddetli şoku olan hastalarda, kan basıncı IV sıvıya yalnızca kısmen yanıt verebilir veya refrakter olabilir. Literatürde sıvı tedavisi seçimine rehberlik edecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Vaka çalışmalarında kristalloidlere yanıt vermeyen hastalarda albümin veya plazma infüzyonları denenmiştir. Albümin teorik olarak bu hastalarda hacim genişletme için cazip bir seçenek olsa da, damar boşluğundan devam eden albümin kaybı nedeniyle etkinliğinin azalması beklenmektedir. Pentastarch (moleküler ağırlık, 264 kDa) ve hetastarch (moleküler ağırlık, 450 kDa) gibi yüksek moleküler ağırlıklı nişastalar, boyutları endotelial defektini aşabileceğinden, kapiller kaçışı olanlarda teorik olarak cazip resüsitatif sıvılardır. Özellikle, hidroksietil nişasta ile hacim resüsitasyonu, diğer resüsitatif sıvılara kıyasla kritik hastalarda artmış mortalite ve akut böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiştir.

Kapiller kaçışı olan hastaların önemli bir kısmı şok fazında öldüğünden, yüksek moleküler ağırlıklı nişastaların potansiyel faydası muhtemelen refrakter şoku olanlarda riskten daha ağır basmaktadır.

Yeterli hacim resüsitasyonu sağlanmasına rağmen hipotansif kalanlara vazopresörler uygulanabilir, ancak bu hastalarda şokun temelinde intravasküler hacim tükenmesi yattığı için daha az etkili olmaları beklenebilir. Kapiller kaçak sendromu olan hastalar sıvı resüsitasyonu sırasında kardiyogenik olmayan pulmoner ödem açısından yüksek risk altındadır. Bazı hastalarda, interstisyel sıvının intravasküler alana geri dönmesi nedeniyle kan basıncı stabilize olduktan sonra pulmoner ödem gelişir. Bu nedenlerle, hacim resüsitasyonu sırasında sıvı kısıtlayıcı bir strateji savunulmaktadır. Bu, en iyi şekilde bir sıvı bolusu uygulayarak ve ardından daha fazla IV sıvı uygulamasından önce intravasküler hacim ve pulmoner durumun yeniden değerlendirilmesiyle sağlanır. Kan basıncı bir süre stabilize olduktan sonra, pulmoner ödem gelişimini önlemek için diüretik tedavisine başlanmalıdır.

Oligüri ile birlikte akut böbrek hasarı gelişen hastalarda muhtemelen renal replasman tedavisi gerekecektir. Hemodinamik instabilitesi olanlarda, aralıklı hemodiyaliz yerine sürekli renal replasman tercih edilir. Ayrıca, sıvı yüklenmesinin daha hızlı kontrolünü sağlamak için belirgin anazarka olanlarda sürekli renal replasman tedavisi aralıklı hemodiyalize tercih edilebilir. Masif asit nedeniyle hipovolemi ve solunum sıkıntısı olan hastalarda, kolloid replasmanı ile parasentez hemodinamiyi iyileştirebilir ve solunum sıkıntısını giderebilir.

Steroid tedavisinin ilaçlara bağlı kapiller kaçış sendromunda ve engraftman sendromunda etkili olduğu gösterilmiştir. Kapiller kaçış sendromunun genellikle sitokin aracılı bir hastalık olduğuna inanıldığından, steroidlerin faydası muhtemelen çoklu sitokinlerin ekspresyonunu azaltma yetenekleriyle ilgilidir. IVIG akut tedavide kullanılabilecek bir diğer tedavidir. Veriler sınırlı olmasına ve herhangi bir kılavuz bulunmamasına rağmen, mevcut veriler IVIG'in yararını göstermektedir.

Son Veriler Işığında AML'de Hangi Hazırlık Rejimi?

Dr. Sinan AKBAYRAM

Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Gaziantep

Pediyatrik AML için standart bir HKHT rejimi yoktur; ancak myeloablative rejimler (MAC), genellikle azaltılmış yoğunluktaki rejim (RIC)'den daha yaygın olarak kullanılmaktadır. HKHT merkezlerinde çocukluk döneminde ki MAC ve RIC rejim seçimi, akut toksisiteyi, relaps riskini ve geç yan etkileri tolere etme yeteneğine göre değişmektedir. (1)

AML'li ve toksisite riski artmayan çocuklar için, ilk HKHT için MAC rejim genellikle önerilirken komorbiditeleri olan veya ikinci HKHT yapılacak çocuklara ise RIC rejimler önerilebilir. (2) Retrospektif bir çalışmada MAC rejim (yarısı TBI bazlı rejim) alan 141 çocuk hasta Fludarabin bazlı RIC rejim alan 39 hasta ile karşılaştırılmış, 5 yıllık OS oranları (%48 MAC ve %45 RIC), nüks etme (%39) ve tedavi ilişkili mortalite (TRM) (%16), oranları benzer bulunmuş. (3) Başka bir çalışmada ise toksisite ve geç yan etkiler nedeniyle RIC rejim alan 34 çocuk ile (FLU-MEL $\pm$ 4 Gy TBI) MAC rejim (TBI veya busulfan temelli) alan 102 çocuk karşılaştırıldı sonuçta benzer 3 yıllık NRM (%13'e karşı %11; P = 0.82) ve CIR (%24'e karşı %25; P = 0.73) neredeyse aynı LFS ile sonuçlandı (%63'e karşı %64; P = 0.83). (4) Şu ana kadar çocukluk döneminde MAC ve RIC rejimi karşılaştıran prospektif bir çalışma bulunmamaktadır ancak erişkinlerde AML ve MDS'li hastalarda MAC ve RIC rejimi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır bu çalışmalarda 4 yıllık relaps refrakterlik oranı RIC rejimle, OS ise MAC rejimle daha yüksek saptanmıştır. (5,6) AML ve MDS'li hastalarda daha yeni, daha az toksik MAC rejimleri, düşük mortalite ile yüksek DFS sunabilir ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. (7,8) Tarlock ve ark. (1) 2022 yılında yayınladıkları kılavuzda erişkin randomize prospektif çalışmalarda MAC rejimlerin survey üzerine avantajlı etkileri ve RIC rejimlerindeki potansiyel değişkenliği göz önünde bulundurarak MAC rejimlerini ve MAC rejimlerin güvensiz olduğu düşünülen çocuklar için RIC rejimleri kullanmayı önermektedirler. **(grade B, level 1+)**

Bazı retrospektif çalışmalar, TBI veya BU-bazlı MAC rejimlerin çocuklarda farklı lösemi relaps oranlarıyla ilişkili olup olmadığını değerlendirmişler. EBMT tarafından yapılan literatürdeki en geniş çalışmada, CR1'de HKHT için BU-CY-MEL (%14,7; P = 0.01) ile karşılaştırıldığında TBI-CY (%30) ve BU-CY (%31,5) ile daha yüksek bir relaps oranı bildirdi ancak NRM'de fark bulunamadı. Buna bağlı olarak, 5 yıllık LFS ise BU-CY-MEL için en yüksek (%74,5), ardından TBI-CY için %61,9 ve BU-CY için %58 olarak saptandı. (9) Bu bulgular, BU-CY rejimi alanlara kıyasla BU-CY-MEL veya klofarabin-FLU-BU rejimi alan çocuklarda daha yüksek LFS ve daha düşük relaps oranı bulan retrospektif bir çalışma ile desteklenmektedir. (10) CIBMTR'in geniş retrospektif bir çalışmasında TBI ve non-TBI- temelli rejimler arasında OS ve lösemisiz sağ kalım (LFS)'da fark bulunamadı. (11) Tarlock ve ark. (1) 2022 yılında yayınladıkları kılavuzda komorbiditesiz CR1/2'de ki çocuklar için Bu temelli MAC rejim önermektedirler. **(grade B, level 2++)**

MAC rejimler genellikle çocuklarda iyi tolere edilir ve refrakter AML'de uzun süreli sağkalımla sonuçlanabilir. (12) Büyük bir retrospektif çalışmada, RIC rejimler univariate analizlerde kötü sonuçlarla ilişkiliydi ancak multivariate analizlerde kötü sonuçla ilişkili değildi. Bu nedenle, özellikle önemli komorbiditeleri veya önceki nakli olan refrakter AML'li çocuklar

için RIC rejimler hala bir seçenek olarak düşünülebilmektedir. (13) CR'de olmayan HKHT yapılacak çocuklarda yapılan bazı retrospektif çalışmalar da MAC rejimler anlamlı bir fayda gösteremedi. (3) Erişkin çalışmalarda HKHT yapılacak dönemdeki MRD pozitif olgularda bile survey üzerine MAC rejimlerin faydası gösterildi. (14,15) Tarlock ve ark. (1) 2022 yılında yayınladıkları kılavuzda rezidüel lösemili çocuklarda MAC rejimler önermektedirler.

Kaynaklar

1. Tarlock K, Sulis ML, Chewning JH, et al. 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.
2. Ringden O, Labopin M, Ehninger G, et al. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2009;27:4570-4577.
3. Bitan M, He W, Zhang MJ, et al. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Blood.* 2014;123:1615-1620.
4. Ishida H, Adachi S, Hasegawa D, et al. Comparison of a fludarabine and melphalan combination-based reduced toxicity conditioning with myeloablative conditioning by radiation and/or busulfan in acute myeloid leukemia in Japanese children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:883-889.
5. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2017;35:1154-1161.
6. Scott BL, Pasquini MC, Fei M, et al. Myeloablative versus reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplantation in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes-long-term follow-up of the BMT CTN 0901 clinical trial. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:483e1-483e6.
7. Nemecek ER, Hilger RA, Adams A, et al. Treosulfan, fludarabine, and low-dose total body irradiation for children and young adults with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: prospective phase II trial of the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:1651-1656.
8. Versluijs AB, de Koning CC, Lankester AC, et al. Clofarabine-fludarabine-busulfan in HCT for pediatric leukemia: an effective, low toxicity, TBI-free conditioning regimen. *Blood Adv.* 2022;6:1719-1730.
9. Lucchini G, Labopin M, Beohou E, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for children with acute myeloid leukemia undergoing transplantation in first complete remission: an analysis on behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23:467-474.
10. Versluys AB, Boelens JJ, Pronk C, et al. Hematopoietic cell transplant in pediatric acute myeloid leukemia after similar upfront therapy; a comparison of conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:1426-1432.
11. Dandoy CE, Davies SM, Ahn KW, et al. Comparison of total body irradiation versus non-total body irradiation containing regimens for de novo acute myeloid leukemia in children. *Haematologica.* 2021;106:1839-1845.
12. O'Hare P, Lucchini G, Cummins M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for refractory acute myeloid leukemia in pediatric patients: the UK experience. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:825-831.
13. Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:1489-1498.
14. Ustun C, Courville EL, DeFor T, et al. Myeloablative, but not reduced-intensity, conditioning overcomes the negative effect of flow-cytometric evidence of leukemia in acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22:669-675.
15. Hourigan CS, Dillon LW, Gui G, et al. Impact of conditioning intensity of allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia with genomic evidence of residual disease. *J Clin Oncol.* 2020;38:1273-1283.

Endokrin Komplikasyonlar

Dr. Suar ÇAKI KILIÇ

SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) malign ve malign olmayan hematolojik hastalıklarda uygulanan önemli bir tedavi şeklidir. Nakil sonrası yaşayan hastalarda organ toksitelerine bağlı tüm sistemlerde farklı komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

1. *Erken komplikasyonlar*; ilk 3 ayda görülür. Enfeksiyonlar, GVHD, ilaç toksiteleri bu gruptadır.
2. *Gecikmiş etkiler*; 3 ay-2 yıl arasında görülür. Solunum sistemi komplikasyonları, kronik GVHD ve enfeksiyonlar, keratokonjonktivit, mukozit sıktır.
3. *Geç dönemde yaşanan sorunlar*; 2 yıl-10 yıl arasında görülür. Tiroid fonksiyon bozuklukları, büyüme geriliği, gonadal yetmezlik, kronik böbrek hastalığı, avasküler nekroz, osteoporoz, diş bozuklukları, infertilite, seksüel disfonksiyon, kardiyovasküler sorunlar sayılabilir.
4. *Çok geç dönemde yaşanan sorunlar*: Kardiyak komplikasyonlar, karaciğer sirozu, sekonder malign komplikasyonlardır.

Pediyatrik HKHN sonrası geç yan etkiler en sık *endokrin sistemde* görülür. Myeloablatif hazırlık rejiminde kullanılan tüm vücut ışınlama (TBI) ve kemoterapilerin etkisi olarak ortaya çıkar. Endokrin sistem bozukluğu görülenlerin yaklaşık %60'ı 10 yaşından önce nakil olan hastalardır. En sık hipotalamus- hipofiz aksı, tiroid, gonadlar, lineer büyüme, kemik metabolizması etkilenir. Risk faktörleri; tedavi, nakil, alıcı ve graft ile ilişkili değişkenlikler gösterir. Tek fraksiyon şeklinde TBI verildiğinde endokrinopati görülme sıklığı artar. Modern protokollerde 3-9 fraksiyon halinde total doz 10-16 Gy verildiğinde komplikasyon riskinin azaldığı görülmüştür. GVHD, malnutrisyon, kardiyovasküler patolojilerin varlığında endokrin sorunların görülme riski artar.

1. Büyüme bozuklukları

HKHN sonrası büyüme bozukluğu sıktır. Prevalansı %20-84 arasındadır. Anormal lineer büyüme bozuklukları multifaktöryeldir. Nedenleri;

a- Hormonal eksiklikler (Büyüme hormonu eksikliği)

- Puberte bozuklukları
- Tiroid disfonksiyonu

b. Hormonal nedenlerin dışındaki faktörler;

- TBI (yüksek doz ve tek fraksiyonda risk yüksek)
- Glukokortikoid, malnutrisyon, vital organlarda bozulma olarak sıralanabilir.

Hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapi ajanlarının büyüme üzerine etkisi değişkendir. GVHD gelişimi büyümeyi bozan önemli faktörlerden biridir. TBI tek doz veya fraksiyone uygulaması karşılaştırıldığında tek doz uygulamanın lineer büyümeyi daha çok bozduğu görülmüştür. TBI uygulama yaşı da çok önemlidir. Küçük yaşta TBI alan hastaların erişkin yaşta kısa boylu oldukları görülmüştür. TBI, GH eksikliği ya da iskelet displazisi yaparak

büyümeyi bozar. GH eksikliği geçici de olabilir. Bazı hastalarda yaşla birlikte büyüme hormonu düzeyleri normale döner.

Nakil sonrası büyüme değerlendirmesi 6 ayda bir mutlaka yapılmalı, anormallik saptandığında hasta klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmelidir.

Büyüme geriliği gelişen çocuklarda büyüme hormonu tedavisi tartışmalıdır. Nakil sonrası 2 yıl geçtikten sonra hastanın ihtiyacı varsa büyüme hormonu tedavisi yapılabilir. Bu tedavi çok ağır GH yetersizliği olan çocuklarda verilmelidir, hastalığın relaps riskini arttırmaz fakat sekonder kanser riskini arttırdığına dair çalışmalar vardır.

Kronik GHVD olan vakalarda özellikle glukokortikoid kullanımı büyümeyi bozar. Primer hastalığın neden olduğu geç yan etkiler yoksa GVHD düzeldiğinde hasta normal büyümeyi yakalayabilir.

2. Tiroid hastalıkları

HKHN alıcılarında %10-50 oranında primer hipotiroidizm görülür. Etiyolojide; TBI, busulfan, siklofosfamid kullanımı, donörden geçen otoimmunité önemli rol oynar. TBI; tek doz verildiğinde tiroid hastalığı görülme sıklığı artar.

Nakil sonrası tiroid patolojileri;

- Primer hipotiroidizm
- Subklinik hipotiroidizm (kompanse hipotiroidizm)
- Laboratuvar da hafif artmış serum TSH, fT4 normal
- Otoimmun tiroid hastalıkları
- Hasta tiroid sendromu(ötiroid)
- Sekonder tiroid karsinoma olarak sıralanabilir.

a. Hipotiroidi

Hastaların yaklaşık %15'inde belirgin *primer hipotiroidi*, %30'unda *kompanse hipotiroidi* meydana gelir. Etiyolojide TBI önemli bir risk faktörüdür, fraksiyone TBI verilenlerde insidans düşüktür. Primer hipotiroidi olanlarda serum TSH seviyesi yüksek, FT4 düşüktür. Belirgin hipotiroidi gelişen tüm hastalarda L-tiroksin verilmelidir. Dozu 6 ayda bir tiroid hormon düzeyi ölçülerek belirlenmelidir. Subklinik hipotiroidi tablosunda hastaların çoğunda tiroid fonksiyon testlerinde benign, hafif, kompanse edile-

biyen, kendini sınırlayan geçici değişiklikler görülebilir. Altı ay arayla yapılan takiplerde TSH yüksek veya artma eğilimindeyse tiroid hormon tedavisi önerilir.

b. Otoimmun tiroidit

Donörden kaynaklanan otoimmunité sonrasında gelişebilir. Otoimmun tiroidit ya da Graves hastalığı nakil sonrası birkaç aydan 5 yıla kadar ortaya çıkabilir. Tiroid spesifik antikorlar (tiroid peroksidaz antikorları, anti-tiroglobulin antikorları, anti TSH reseptör antikorları) görülebilir. Tiroid fonksiyon testleri ve USG bulgularıyla tedavi kararı verilir.

c. Hasta tiroid sendromu (ötiroid)

Hipofiz ve periferik hormon üretiminin değişmesine bağlı olarak, erken dönemde, klinik sorunları olan hastalarda görülür. L-tiroksin tedavisi önerilmez.

d. Tiroid kanseri

Nakil sonrasında sekonder tiroid kanseri görülebilir. Transplant yapılan grupta insidansı yüksektir. En önemli risk faktörleri küçük yaşta nakil olmak, boyun bölgesine radyoterapi almak, kız cinsiyet, kronik GVHD olarak sıralanabilir. Nakil sonrası hastalarda düzenli endokrin takip, şüpheli bulgular varlığında erken değerlendirme yapılması gereklidir.

3. Glikoz metabolizma bozuklukları

Nakil sonrası hastalarda insülin direnci, diabetes mellitus (DM) olasılığı yüksektir. DM prevalansı %5 (11 yıllık izlem süresinde) olarak bulunmuştur. DM sık görülmesinin en önemli nedenlerinden biri de beta hücre fonksiyonlarını etkileyen steroid ve takrolimus gibi immunosupresiflerdir. HKHN sonrası yaşayan hastalarda insülin direnci prevalansı %52'dir. İnsülin direnci gelişiminde en önemli risk faktörü TBI tedavisidir. Ayrıca vücut kompozisyonunda değişiklikler (artmış yağlanma, yağsız kitlede azalma, sarkopenik obezite) insülin direncine neden olur. Radyoterapi verilen hastalarda pankreatik ada hücrelerinde hasar görülebilir.

4. Lipid metabolizma bozuklukları

HKHN alıcılarının %30'unda nakil sonrası düşük dansiteli lipoproteinde azalma, trig-

liserid artışı görülür. Dislipidemi için risk faktörleri; obezite, aile öyküsü, TBI, GVHD, karaciğer hastalıkları, hormonal bozukluklardır. Immun sistem disfonksiyonu, inflammatuar mekanizmalar ve mikrobiyom içeriğinin değişmesi de nakil sonrası metabolik bozulmaya yol açar.

5. Gonadal bozukluklar

Nakil sonrası kızlarda ve erkeklerde farklı gonadal bozukluklar meydana gelir. *Kızlarda*; erken over yetersizliği pediatrik HKHN alıcılarının >75%'ini etkiler. Hazırlık rejiminde kullanılan siklofosfamid, busulfan, TBI gonadlar üzerine toksiktir. HKHN sırasında 10 yaşından büyük olmak gonadal hasar riskini artırabilir, erken over yetmezliğinin ortaya çıkmasını hızlandırabilir. Bu durumun yaş büyüdükçe folikül rezervinin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. TBI sırasında gonadların korunması büyük ölçüde fonksiyonları korur. TBI'nın uterusun kanlanması üzerine negatif etkisi vardır. HKHN yapılan kızlarda abortus riski yüksektir.

Erkeklerde germ hücre yetersizlikleri (oligospermi, azospermi) özellikle alkalizan ajanlar ve TBI maruz kalma sonrası görülür. TBI sırasında testiküler kapama germ hücrelerinin zarar görmesini engeller. Bu hastalarda sperm saklama infertilitenin korunması için önerilir. Leydig hücre fonksiyonu testosteron üretiminden sorumludur. Relaps lösemide testiküler radyoterapiye de maruz kaldıkları halde leydig hücre fonksiyonu nadiren bozulur

6. Kortikotropin eksikliği

HKHN yapılan hastalarda GVHD gelişiminde tedavide glukokortikoidler kullanılır. Uzun süre glukokortikoid kullanımı hipotalamik kortikotropin releasing hormon (CRH) ve hipofiz ACTH üretiminin inhibisyonu sonrasında kortikotropin eksikliği gelişir, steroid tedavisi kesildiğinde kendiliğinden iyileşir. Uzman ve yüksek dozda steroid kullanıldığında düzelme daha uzun sürer. TBI kullanımı kortikotropin eksikliğine yol açabilir, diğer hipofiz hormon eksiklikleri de görülür. Sitokrom p450 sistemi üzerinden metabolize olan makrolid, antifungal ilaçlar steroid metabolizmasıyla etkileşir. Flutikazon, budesonid metabolizması da benzer etkilere neden olur. Kronik adrenal disfonksiyonun semptomları GVHD bulgu-

larına benzer. Klinikte yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, ortostatik hipotansiyon görülür. Tanıda özellikle sabah kortizol düzeyinin tayini önemlidir

Tedavide hidrokortizon verilmesi, stress durumlarında steroid dozunun artırılması önerilir.

7. Paratiroid hastalıkları

HKHN sonrasında paratiroid bezi nadir olarak etkilenebilir. Adenomatöz hiperparatiroidizm, RT sonrasında görülen nadir fakat iyi bilinen bir komplikasyondur. Osteopeni, böbrek taşları görülür. TBI mutajenik etkisi, mikroçevre değişikliği hiperparatiroidiye neden olur

8. Kemik mineral yoğunluğunda azalma

COG önerisine göre nakilden 1 yıl sonra DXA (Dual X-ray absorptiometry) ile kemik mineral dansitesi değerlendirilmelidir. Bu öneri uzman önerisidir, tarama için en iyi zaman ve yararı tartışmalıdır. HKHN alıcılarında kemik sağlığını korumak için iyi beslenme, düzenli fiziksel aktivite, vitamin D eksikliğini ve hormonal bozukluğu giderme önemlidir.

9. İmmünespresif kullanımına sekonder metabolik bozuklukları

- Glukokortikoidler: Total kolesterol, VLDL, LDL partiküllerinin, trigliserid boyutu ve dansitesinde artış, insülin direncine neden olur.
- Kalsinörin inhibitörleri: Aterojenik lipoproteinlerin azalmış klirensi, hepatik lipaz aktivitesinde artış, lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma görülür.
- Sikloporin: CYP3A4 yoluyla metabolize olur takrolimusdan daha fazla etkiler, sistemik sitatin maruziyetini artırır
- Sirolimus: %50 olguda dislipidemiye yol açar

Sonuç

- Çocukluk çağı kanserlerinde nakil sonrası endokrin komplikasyonlar sık görülür.
- Puberte öncesi nakil olan grupta boy kısalığı ve diabetes mellitus, puberte çağında nakil olanlarda ise hipogonadizm, osteoporoz görülme olasılığı yüksektir.
- HKHT sırasında ergenlik yaşı endokrin komplikasyonlar için önemli bir risk faktörüdür.
- Hastaların düzenli endokrin takiplerinin yapılması sorunların erken teşhisi ve tedavisi için önemlidir.

Kaynaklar

1. Paetow U, Bader P, Chemaitilly W. A systematic approach to the endocrine care of survivors of pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Metastasis Rev. 2020 Mar;39(1):69-78
2. Cohen A, Békassy AN, Gaiero A, et al. EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. Bone Marrow Transplant. 2008 Jun;41 Suppl 2: S43-8
3. Miglietta F, Iamartino L, Palmieri G, et al. Endocrine sequelae of hematopoietic stem cell transplantation: Effects on mineral homeostasis and bone metabolism. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jan 12;13:1085315

Sistemik Sklerozda Otolog Kök Hücre Nakli

Dr. Tuğrul ELVERDİ

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, İstanbul

Otoimmün hastalıklarda (başta Multiple Skleroz olmak üzere) son on yılda hem Amerika hem de Avrupa'da artan sıklıkta kök hücre nakli yapılmaktadır. Buradaki birincil amaç bağışıklık sisteminin tekrar başlamasını (immune reset) ve yeniden timogenez yoluyla immün toleransın gelişmesini sağlamaktır. Dokularda yeniden yapılanmaya (rerejenerasyon) katkısı teorik düzeyde tartışılmakla birlikte, klinik ve pratik önemi net değildir.

Sistemik sklerozda (SSc) otolog kök hücre naklinin (OKHN), "ağır" hastalarda tercih edilen tedavi şekli olması son 10 yıldaki üç tane randomize kontrollü çalışma (RKÇ) neticesinde şekillenmiştir.

Bu çalışmalarda 1990'ların sonunda başlayan otoimmün hastalıkta OKHN serüveninde transplant ilişkili mortalite (TRM) %25'lerden %4-10 arası bir seviyesine indirilmiştir. SSc'de diğer otoimmün hastalıklara göre TRM hep daha yüksek kalmıştır. Yüksek TRM, ilk dönemlerde "ağır" hasta tanımlamasına giren geç dönem hastalık (hastalık yaşı yüksek) ve ağır akciğer-kalp-böbrek tutulumu olan nakil grubuna dahil edilmesine atfedilmiştir. Geçen süreçte "başarılı" hasta seçiminin, bakım tedavilerinin gelişmesinden daha önemli bir tetikleyici olduğu anlaşılmıştır. Nitekim son üç RKÇ deki çalışmaya dahil edilme kriter-

Talo 1. Üç Randomize kontrollü çalışma

	say ı	mob	haz	Inc	Exc	Mo rt	OS	PFS	2nd mal	TRM	FU	mRSS	Akc	progr esyon
ASSIST 2011 Burt	89	Cy2 +GCSF	CYC 200mg/kg rATG 6.5 or 4.5mg/kg	<60 y duration ≤4 y Diffuse SSc mRSS ≥15 Internal organ involvement	PAPm >25 or PAPsys >40 LVEF <40% Creatinine >177μmol/L >6 CY	%6	%78 (5y)	%70(3y)	%0	%5.5	5y	mRSS (P=0.00 03)	FVC (P=0.00 4)	0 in HSCT vs %89(8/9) in CY at 1 y
ASTIS 2014 Van Laar	75	Cy4 +GCSF	CYC 200mg/kg rATG 7.5mg/kg	18-65 y duration ≤2-4 Diffuse SSc mRSS ≥15 Internal organ involvement	PAPm>50 LVEF <45% Creatinine >40mL/min CY dose >5g oral CY dose >3g	%10	%82 (5y)	%81(4y)	%1.3	%10.1	6y	mRSS (P<0.00 1)	FVC (P=0.00 4)	%11 in HSCT vs %35 in CYC at 5.8y
SCOT 2018 sullivan	33	GCSF	TBI 800cGy CYC120mg/kg eATG 90mg/kg	18-69 y duration ≤4 y Diffuse SSc mRSS ≥16 Internal organ involvement	PAPm >30 LVEF<50% FVC <45% predicted DLCO <40% predicted CrCL<40 CY >3g/m2 or Oral CY >4 mo, or IV >6 CY	%6	54ayOS P:0.28 72ayOS p:0.02	%79 in HSCT vs %50 in CY at 4.5y %74 in HSCT vs %47 in CY at 6y	%9	%3	4.5y	mRSS (ITT, P=0.05; PP, P=0.01)	FVC (ITT, P=0.3; PP, P=0.5)	%18 in HSCT vs %41 in CY at 6y

Tablo 2. Güncel çalışmalar

	Sayı	mo	haz	Inc	Exc	Öz	OS	PFS	2nd mal	TRM	FU	mRSS	Akc	prograsyon
Henes, 2021	80	Cy +GCSF	CY200 + ATG CY100 Thiotepa10 ATG	18-65 y Progresif hastalık	?	<2 yıl Kardiyak sorunlu	%91 1y %90 2y	PFS %87.5 1y %81.8 2y		%6	2y	2y da iyileşme	FVC 2y da iyileşme DLCO stabil	%6.3 1y %11.9 2y
Van Bijnen, 2020	89	Cy +GCSF	Cy200 + rATG	18-65 y duration ≤2-4 Diffuse SSc mRSS ≥15 Internal organ involvement	PAPm>50 LVEF <45% CrCl>40 CY dose >5g oral CY dose >3g	<2 yıl	%77 55 mo	EFS %78 5y %76 10y %66 15y		%11	4.6y	5y da iyileşme	5y da FVC ve DLCO düzelme	%24 5y
Henrique nato, 2021	70	Cy +GCSF	CY200 + rATG Flu + Mel + ATG	18-60 y of age Worsening diffuse skin if mRSS >14 or progressive lung function	LVEF <%40 Diastolic dysfunction PAPsys >40 PAPm >27 FVC <45 DLCO<40	<2 yıl	%91.8 3y %85 5y %81 8y	PFS %71.8 3y %71.8 5y %70.5 8y		%4	8y	5y da iyileşme	5y da FVC ve DLCO stabil	%24

lerine bakıldığında burada hastalık yaşının 4-5 seneyi geçmediği (ki burada Raynaud olmayan ilk semptom ile nakil arasındaki süre anlaşılır) ve ağır akciğer ve kalp tutulumu olan hastaların çalışma dışı bırakıldığı görülmektedir. Başarılı transplant sonuçları için erken ve doğru dönemde hasta seçimi en önemli nokta gibi durmaktadır.

Öte yandan, akciğer ve kalp tutulumu olmayan hastaların hangi aşamada OKHN'e yönlendirilmesi gerektiği de tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Kötü gidişatin göstergesi olabilecek bir takım belirteçler (anti Scl-70 pozitifliği, erkek cinsiyet, hızlı ilerleyici difüz deri tutulumu, iyileşmeyen - tekrarlayan parmak ülserleri) mevcutken, hiç birisi tek başına bu kararı vermek için yeterli görülmemektedir. Bu sebeple EULAR/ACR'in çalışmalarından uyarladığı bir takım dahil edilme kriterleri tanımlanmakla birlikte merkez deneyimi burada en önemli karar mekanizmasını belirleyeceği unutulmamalıdır.

SSc de mevcut durumda birinci basamak tedavi net değildir, ve akciğer tutulumlu hastada Siklofosfamid (Cy) birinci basamak tedavi gibi durmaktadır. RKÇ'lar OKHN'e karşılaştırma kolu Cy pulse lar olarak araştırılmış, hem olaysız hem de toplam sağkallım açısından belirgin üstün bulunmuştur. Rituksimab ve MMF'in son yıllardaki SSc deki etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte, bu üç RKÇ'de bunlara maruz kalmış

hasta sayısı sınırlıdır. Kötü gidişattan, hem belirlenmiş risk faktörleri gerekse deneyim olarak emin olunsu bile OKHN'nin MMF ve/ya rituksimab sonrasına bırakılması gerektiği konusu da net değildir. Burada OKHN için kritik noktalardan biri olan "hastalık yaşı" göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Daha güncel bir takım çalışmalarda deri skorları, akciğer fonksiyonları RKÇ ile benzer olmakla birlikte hayat kalitesi skorlarının da OKHN belirgin şekilde daha iyi gözlenmektedir. Bu özellikle iyileşmenin geç ve güç olduğu ve bilgisayarlı tomografi (BT) ve solunum fonksiyon testi (SFT) ile her zaman gösterilemediği akciğer fonksiyonları için fazlasıyla geçerlidir.

EKO ve EKG ile gösterilemeyen kalp hastalığı, altta yatan gizli kalp tutulumunu göstermek için yeterli olmadığının bilinmesi çok önemlidir. Altta yatan gizli tutulumlar için bazal troponin I/T, pro-BNP, kardiyak MR (D-belirtisi ve septal bounce varlığı), sağ kalp kateterizasyonu ve sıvı yükleme testi mutlaka yapılması önerilmektedir. Yüksek pulmoner basıncı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır, sadece Henes ve ark. kardiyak açıdan yüksek riskli grubu dahil etmiştir. SCOT çalışmasında kardiyak kötüleşmenin kontrol grubuna göre belirgin stabilleştiği gösterilmiştir ama kardiyak kötüleşmenin göstergeleri özellikle limited skleroderma için net değildir ve dahil edilme kriter-

lerinde akciğer fonksiyonlarına dayalı bir yönlendirme mevcuttur.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve pulmoner arter basıncı (PAB) dışında ritm sistemi de kardiyak riski belirlemede çok önemli görünmektedir, 24-48 saatlik ritm-holter ile ventriküler ekstrasistol (VES) sayısı ve ventriküler taşikardi (VT)'lerin varlığı aranmalı, ablasyon için değerlendirilmeli ve intrakardiyak defibrilatör (ICD) gerekliliği mutlaka tartışılmalıdır. Kontrolsüz aritmiler nakil için kontrendikasyon oluşturmaktadır.

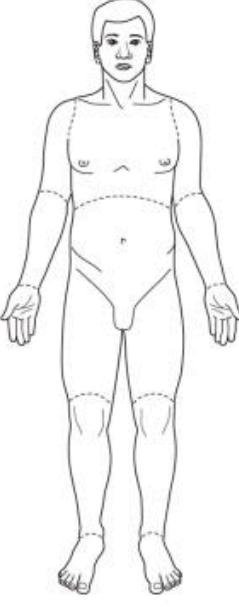
Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu açısından yanıtlar RKÇ'larda belirtilmemiştir ve diğer çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. GAVE varlığının nakil öncesi mutlaka araştırılması ve varlığında girişim yapılması önerilmektedir. OKHN sırasında trombositopeni zemininde ağır GİS kanama riski mevcuttur. Yine ağır emilim problemi, enterik dilatasyon ve aşırı bakteriyel gelişimi fazla olan grup da nakil açısından riskli bir grubu oluşturmaktadır. GİS'de tutulum şiddeti ile hastalık yaşı ve beklenen iyileşme ihtimali göz önünde tutularak OKHN verilmelidir. Ağır malabsorbsiyon (alb<2 gr/dl) ve BMI<18 de nakilin görece kontrendikasyonları arasında gösterilmektedir.

Son dönem böbrek yetersizliği çalışmalara engel bir durum kabul edilse de, amiloidoz ve MM deneyimi renal yetersizlikli hastalarda OKHN'in güvenle yapılabildiğini

Modified Rodnan Skin Score (MRSS) Document

Subject ID: _____

Date of Examination: _____

	Right				Left				
	Fingers	0	1	2	3	0	1	2	3
	Hands	0	1	2	3	0	1	2	3
	Forearms	0	1	2	3	0	1	2	3
	Upper Arms	0	1	2	3	0	1	2	3
	Face	0			1	2	3		
	Anterior Chest	0			1	2	3		
	Abdomen	0			1	2	3		
	Thighs	0	1	2	3	0	1	2	3
	Legs	0	1	2	3	0	1	2	3
	Feet	0	1	2	3	0	1	2	3
	Column Totals								
	Total:								

Key: 0 – No Thickening 1 – Mild Thickening 2 – Moderate Thickening 3 – Severe Thickening

Notes:

Examiner:

Printed Name: _____

Signature: _____ Date: _____

Şekil 1. mRSS

Dahil edilme kriterleri:

- Yaş: 18-65 yaş arası
- ACR/EULAR 2013 tanı kriterlerine göre difüz veya limited skleroderma tanısı + Raynaud hariç semptom süresi:
- 2 yıldan az, difüz SSc, mRSS>20, ESR>25 ve Hb<11
- 5 yıldan az, mRSS>15 + ağır viseral tutulum veya son 6 ayda kötüleşme (DLCO ve FEV1<80 veya BT de interstisyel tutulum), renal tutulum, karıdyak tutulum
- 5 yıldan az, mRSS<14 (limited) + akciğerde kötüleşme (6-12 ayda FVC %10 ve DLCO %15 azalma)

Dışlama kriterleri:

- Yaş>65
- Son üç ayda sigara içme hikayesi
- Gebelik
- İsrarcı kemik iliği problemi (nöt<500, plt<50.000)
- Major organ tutulumu:
 - o Kötüleşen karaciğer
 - o GFR<40
 - o Kalp: dekompanse KKY, EF<45, kontrolsüz aritmi, konstriktif perikardit, kontrolsüz koroner arter hastalığı, kontrolsüz ventriküler aritmi, kontrolsüz tamponad
 - o Akciğer: pAO2<60, pCO2>50, PAPs>40 veya PAPm>25, sıvı yüklemeye ile PAPs>45 ve PAPm>30, DLCO<40
- Albümin<2 gr/dl ve/ya BMI<18
- Aktif neoplazi veya MDS
- Aktif ve kontrolsüz enfeksiyon
- Hasta uyumsuzluğu

Şekil 2. Dahil edilme/dışlama kriterleri

Bazal PASP >40 mmHg veya mPAP >25 mmHg

sıvı meydan okumasından sonrası PASP >45 mmHg veya mPAP >30 mmHg ve CO'nun azalması veya artmaması

Pulmoner vasküler direnç >3 Wood unit

Kardiyak MRI'da septal bounce veya D işareti

Şekil 3. kardiyak riskli hasta tanımı

Tablo 3. tutulu organlarda beklenen yanıtlar

Semptom/bulgu	Yanıt	Kanıt düzeyi
mRSS	Düzeliyor	Yüksek
ağrı	düzeliyor	orta
FVC	Hafif düzelme	Yüksek
BT de akciğer	İnflamasyonda düzelme, fibrozis düzelmiyor	orta
Pulmoner HT	İlerleme duruyor, varolana etki?	yüksek
Kalp yetersizliği (EF)	İlerleme duruyor, varolana etki?	Yüksek
Özofagus dilatasyonu	kötüleşme	orta
Özofagus fonksiyonu	Stabilleşme, hafif düzelme-hipomobilitede / amobilitede etkisiz!	Orta-yayınlanmamış
GIS semptomları	Düzelme	orta
renal	Kötüleşme	Yüksek ama sadece SCOT!
ROM	düzelme	Orta
El kavrama	düzelme	Orta
Egzersiz kapasitesi	düzelme	Orta
Miyozit	düzelebilir	Düşük
PNP	düzelebilir	Düşük
Tırnak yatağı kapillerite	düzelebilir	orta
Raynaud	Geç dönemde düzelme	orta
kalsinosis	azalıyor	düşük

Levin, Daniel et al. "Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Sclerosis-A Review." Cells vol. 11,23 3912. 3 Dec. 2022, doi:10.3390/cells11233912

göstermiştir, bu sebeple renal problem tek başına bir engel kabul edilmemelidir. ACEi/ARB kullanımı ile SSc de son yirmi yılda renal kriz ve kötüleşme olasılığı oldukça azalmıştır. Fakat ATG, nakil stresi, sepsis ve ATG için steroid kullanımının renal kötüleşmeyi kolaylaştırabileceği, özellikle tüm vücut ışınlama (TVI) da belirtilen KBY riski ve TMA riskinin normale göre yüksek olduğu unutulmamalıdır.

Deri skorlaması deneyimli kişilerce belirli aralarla modifiye Rodnan deri skorlaması (mRSS) kullanılarak yapılmalıdır (Şekil 1).

Süreç, malign hastalıklardaki OKHN farklı işlemektedir. Kök hücre mobilizasyonu, altta yatan immun hastalığı alevlendirme korkusu sebebiyle kemoterapi (=siklofosfamid) ile birlikte yapılmalıdır, ama 2018'de sonuçları yayınlanan SCOT çalışması ile G-CSF ile tek başına başarılı ve komplikasyonsuz kök hücre mobilizasyonu başarılı olmuştur. Bu, özellikle kardiyak sorunları olan ve siklofosfamidten (Cy) çekinilen hasta grubu için önemli olmaktadır. Mobilizasyon ile OKHN arasında, immun sistemin sakinleşmesi ve nakil sırasında immun ve kardiyak komplikasyonların az olması açısından en 3-4 hafta olması

EBMT tarafından da önerilmektedir. Hedef CD34+ kök hücre sayısı 2-3 (suboptimal) ve >3 (optimal) $\times 10^6$ /kg şeklindedir. CD34 seleksiyonu yapılan grupta infüzyon günü canlı kalan ve CD34 seleksiyonu sonrası elde olan miktarın bu olması gerektiği EBMT kılavuzunda vurgulanmıştır.

Malign hastalıklardaki OKHN den en fazla ayrıldığı nokta hazırlık rejimi (conditioning) olmaktadır. Burada sistemik sklerozdaki tarihi önemi olan Cy'ın yüksek dozları (120-200 mg/kg) tercih edilmektedir. Fakat, antitimosit globülin(ATG) ile lenfoablasyon, immun sistemin yeniden yapılanması için en az Cy kadar önemlidir. Burada SCOT (ABD) çalışmasındaki gibi at kaynaklı veya Avrupa'da yaygın olduğu üzere tavşan kaynaklı ATG tercih edilmektedir. Kümülatif doz SCOT da 90 mg/kg at ve Avrupa çalışmalarında 4.5-7.5 mg/kg thymoglobulin şeklinde olmuştur. Grafolon /ATG fresenius ile deneyim çok daha sınırlıdır ve bu endikasyonda önerilen doz netleşmemiştir. SCOT da tüm vücut ışınlaması (TVI) 8 Gy dozunda başarıyla kullanılmakla birlikte, diğer çalışmalara göre artan ikincil kanser ve böbrek hasarından bahsedilmiştir. Çalışmanın ilerleyen safhasında böbrek

ve akciğer kalkanlarının kullanılmasıyla yan etki profilinin iyileştiği gözlenmiştir. Avrupa çalışmalarında ise radyoterapiden, altta yatan gizli akciğer ve kalp hastalığını kötüleştirebileceği endişesiyle çekinilmektedir. Kontrendikasyon olması durumunda yüksek doz Cy'a alternatif olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanında ileri yaş, genel durum düşüklüğü veya en önemlisi kardiyak sorunları olan grupta Cy dozu 80-100 mg/kg'a kadar düşürülerek thiotepe, melfalan gibi ikinci alkilleyici veya fludarabin gibi lenfoablasyon etkisi de daha güçlü nükleozid analogu tercih edilegelmiştir (kardiyoprotektif rejim). Bu konudaki en geniş seriyi Henes ve ark. 2021 yılında yayınlamıştır.

Genel olarak kök hücre infüzyonu sonrası G-CSF kullanımı (yine immun alevlenme korkusu sebebiyle) önerilmemektedir.

CD34 seleksiyonu yapılması daha az progresyonla ilişkilidir ama RKÇ'larda CD34 seleksiyonu yapılan ve yapılamayan grup arasında fark görülmemiştir. CD34 seleksiyonu ve ATG beraber kullanıldığında ikincil otoimmünite riskinin yüksek olduğu, viral reaktivasyonların daha fazla olacağı göz önünde tutulmalıdır. Yine graft manipü-

lasyonu ile elimizde yeterli kök hücre kalacağından emin olmamız gerekmektedir.

Görüldüğü üzere, SSC multisistemik bir hastalıktır ve çok erken sınırlı ve izole deri tutulumu ile son dönem kalp-akciğer tutulumu ile seyreden geniş bir yelpazede seyretilmektedir ve herkesçe kabul edilmiş bir tedavi algoritması mevcut değildir. RKÇ ve diğer çalışmalarda en iyi ve gösterilebilen yanıtlar deri olmakla birlikte, aslında hedeflenen kalp ve akciğer hasarının gelişmesini engellenmesidir.

Diğer hastalıklardaki OKHN'ne göre daha yüksek TRM'e sahip SSC de, multisistemik problemleri yönetebilecek, SSC takip ve tedavisinde deneyimli, kardiyojji-göğüs hastalıkları ve gastroenteroloji bölümlerinin de SSC konusunda bilinçli olan merkezlerde OKHN yapılması gerekliliği vurgulanmıştır. Tercihen nakil kararlarının da Kök hücre konseylerinde romatolog ve hematolog ortak kararı ile verilmesi gerektiği, ve OKHN'nin JACIE akredite merkezlerde yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

Kaynaklar

1. Ait Abdallah, Nassim et al. "Long term outcomes of the French ASTIS systemic sclerosis cohort using the global rank composite score." Bone marrow transplantation vol. 56,9 (2021): 2259-2267. doi:10.1038/s41409-021-01355-1
2. Farge, D et al. "Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners." Bone marrow transplantation vol. 52,11 (2017): 1495-1503. doi:10.1038/bmt.2017.56
3. Henes, Joerg 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 vol. 106,2 375-383. 1 Feb. 2021, doi:10.3324/haematol.2019.230128
4. Levin, Daniel et al. "Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Sclerosis-A Review." Cells vol. 11,23 3912. 3 Dec. 2022, doi:10.3390/cells11233912
5. Burt, Richard K et al. "Cardiac safe hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with poor cardiac function: a pilot safety study that decreases neutropenic interval to 5 days." Bone marrow transplantation vol. 56,1 (2021): 50-59. doi:10.1038/s41409-020-0978-2
6. van Laar, Jacob M et al. "Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial." JAMA vol. 311,24 (2014): 2490-8. doi:10.1001/jama.2014.6368
7. Sullivan, Keith M et al. "Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma." The New England journal of medicine vol. 378,1 (2018): 35-47. doi:10.1056/nejmoa1703327
8. Henrique-Neto, Álvaro et al. "Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: Brazilian experience." Advances in rheumatology (London, England) vol. 61,1 9. 6 Feb. 2021, doi:10.1186/s42358-021-00166-8
9. van Bijnen, Sandra et al. "Predictive factors for treatment-related mortality and major adverse events after autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: results of a long-term follow-up multicentre study." Annals of the rheumatic diseases vol. 79,8 (2020): 1084-1089. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217058
10. Puyade, Mathieu et al. "Health-related quality of life in systemic sclerosis before and after autologous haematopoietic stem cell transplant-a systematic review." Rheumatology (Oxford, England) vol. 59,4 (2020): 779-789. doi:10.1093/rheumatology/kez300
11. Cardiac safe hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis with poor cardiac function: a pilot safety study that decreases neutropenic interval to 5 days

Nakil Sonrası Hastalık ve Graftın İzlemi Nasıl Olmalıdır?

Dr. Zeynep Arzu YEĞİN

Allojeneik kök hücre nakli (AKHN), benign ve malign hematolojik hastalıkların sağaltımında uygulanan bir tedavi yaklaşımıdır. Verici seçeneklerinin artmasının yanı sıra gelişen destek tedavi yaklaşımları ve teknolojik yenilikler sayesinde nakil ilişkili toksisite ve mortalite oranları önemli ölçüde azalmıştır. Bu sayede AKHN; yaşlı, kırılğan ve farklı komorbiditeleri olan hastalar için de bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir hale gelmiştir. Nakil öncesi hazırlık sürecinde uygulanan yüksek doz kemoradyoterapinin temel amacı malign hücrelerin etkin biçimde eradikasyonudur. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda, hazırlama rejimi yoğunluğunun yanı sıra verici kaynaklı hematopoezin tetiklediği graft-versus-lösemi (GvL) etkisinin önemi de kanıtlanmıştır. Nakil sonrası oluşan GvL etkiyle beraber artan graft versus host hastalığı (GvHH) riski dikkate alınmalıdır. Graft yetmezliği ve relaps tedavisinde uygulanan donör lenfosit infüzyonunun (DLI), GvL etkiyi artırırken beraberinde GvHH riski oluşturabildiği bilinmektedir. Nakil sonrası GvL etkiyi GvHH riskinden bağımsız olarak desteklemek adına, bir yanda hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının kullanımı gündeme gelirken, diğer yanda verici kaynaklı doğal öldürücü (NK: natural killer) hücre veya kimerik antijen reseptör (CAR) T hücre tedavileriyle ilgili çalışmalar da artan ivmeyle devam etmektedir (1-4).

Graft Yetmezliği

Primer (birincil) graft yetmezliği; nakil sonrası +28. günde mutlak nötrofil sayısı (MNS) <500/μL, hemoglobin <8 gr/dl, platelet <20,000/μL olması veya +21. günde MNS <100/μL olması durumudur. Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi uygulanan hastalarda eş zamanlı kimerizm kontrolü yapılması önerilmektedir. Sekonder (ikincil) graft yetmezliği; her üç seride sağlanan başarılı engraftmanın ardından, izlemde MNS <500/μL olması durumudur. Ayırıcı tanıda relaps, enfeksiyon veya ilaç toksisitesi gibi durumlar dikkate alınmalıdır. Özellikle azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi uygulanan nakillerde verici kimerizminin %5'in altında olduğu gösterilmelidir. Zayıf/yetersiz graft fonksiyonu; +28. günden sonra verici kimerizm >%5 olduğu halde, iki haftadan uzun süren iki veya daha fazla seride sitopeni olması durumudur. Graft rejeksiyonu, verici hematopoetik hücrelerinin alıcı tarafından immünolojik olarak reddedilmesidir (5-7).

Allojeneik KHN sonrası graft yetmezliği %2-20 sıklığında rapor edilmiştir. Tam uyumlu kardeş nakillerde <%3-5 oranında görülmekte iken, haploidentik veya kordon kanı nakillerinde sıklık %10 düzeyine yükselmektedir. Nakil sonrası +14. günde bakılan kemik iliği verici kimerizmi <%65 olan hastalarda graft yetmezliği riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Graft yetmezliği için tanımlanan risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Graft yetmezliği tedavi seçenekleri arasında; otolog kök hücre infüzyonu, büyüme faktörü kullanımı, immünsupresif tedavi (İST) modifikasyonları, DLI, ek CD34⁺ kök hücre infüzyonu ve ikinci AKHN yer almaktadır. Graft yetmezliğinin önlenmesi için nakil sonrası erken dönemde İST'nin terapötik düzeyde uygulanması önerilmektedir. Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi uygulanan nakillerde, özellikle mikst/karma kimerizm mevcutsa, 3-6 aydan sonra, hızlı İST doz azaltımı yapılmalıdır. Aplastik anemi gibi benign hematolojik hastalıklarda

Tablo 1. Graft Yetmezliği için Risk Faktörleri

Graft Yetmezliği için Risk Faktörleri
Düşük ürün CD34+ hücre sayısı
Splenomegali
Graft kaynağı (risk: kordon kanı > kemik iliği > periferik kan)
Nakil öncesi yoğun kemoradyoterapi öyküsü
Demir yükü /Transfüzyon yükü
Kemik iliği fibrozisi
Dirençli hastalık
Alıcı / verici yaşı
Tanı (yüksek risk: talasemi, orak hücreli anemi, aplastik anemi, miyelodisplastik sendrom, miyeloproliferatif neoplazi)
HLA uyumsuzluk derecesi
Donör spesifik antijen (DSA) varlığı
T hücre deplesyonu / CD34 seleksiyonu
Hazırlama rejimi yoğunluğu
Akut / kronik graft vs host hastalığı
Uygulanan immünsupresif tedaviler
Viral enfeksiyonlar (HHV-6, Parvovirus, Sitomegalovirus)

mikst/karma kimerizm gelişmesi halinde, hastalığa özgü immünolojik mikroçevre nedeniyle, immünsupresif doz artımı yapılması gerekmektedir. Dirençli olgularda Eltrombopag, DLI, ek CD34⁺ kök hücre infüzyonu, DLI veya ikinci AKHN tedavi seçenekleri arasındadır (5-7).

Nakil Sonrası Relaps Yönetimi

Allojeneik KHN sonrası relaps, tedavi başarısızlığının en önemli nedenidir. Relaps ilişkili mortalite nakil sonrası ilk 100 gün için %30, geç dönem için %50 oranında bildirilmiştir. Nakil sonrası relapsın, hastalık ilişkili (sitogenetik ve moleküler özellikler, nakil

öncesi hastalık durumu), hasta ilişkili (yaş, komorbidite) veya nakil ilişkili (azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimi, T hücre deplesyonu) faktörlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,8-11). Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimlerinin kullanılmasıyla birlikte nakil ilişkili mortalite oranı azalırken nakil sonrası relaps riskinin arttığı bildirilmiştir (12,13). Kronik GvHH gelişen hastalarda relaps riski azalmakta, buna karşın T hücre deplesyonu ile nakil ilişkili komplikasyonlar azalırken relaps insidansı artmaktadır (14-16). AML hastalarının yaklaşık %50'sinde nakil sonrası relaps görülmektedir. Nakil sonrası relapsa kadar geçen süre ortanca 4-7 aydır ve sıklıkla ilk yılda görülmekte-

dir. Nakil sonrası relaps hastalıkta tedavi seçenekleri sınırlıdır; uzun dönem sağkalım oranları %20'nin altındadır. Hücresel tedavilerin yanı sıra kemoterapötik, immünomodülatör ve hedefe yönelik tedaviler kullanılmaktadır. Tedavi şemasının düşük toksisiteli, antitümör etkisi yüksek, GvHH riski oluşturmeyen ve GvL etkiyi indükleyen bir profile sahip olması tercih edilmektedir. Temel tedavi yaklaşımları; İST'nin azaltılması/kesimi, DLI ± kemoterapi/immünmodülatör/hedefe yönelik tedavi veya ikinci AKHN'dir. İkinci AKHN, genç ve fit hastalarda, ilk nakil sonrası yanıt >6 ay ise tercih edilmelidir. Hastaların sadece %20-25'lik bir bölümünde hastalık kontrolü sağlanarak

ikinci AKHN yapılabilmektedir. Bu nedenle, özellikle relaps açısından yüksek riskli hastalarda, hematolojik/morfolojik relaps beklenmeksizin, profilaktik veya preemp-tif tedavi yaklaşımlarının uygulanması önem kazanmaktadır. Bu doğrultuda yapı-lan çalışmalarda, nakil sonrası tam yanıtta izlenen AML/MDS hastalarında uygulanan profilaktik DLI'nin GvL etkiyi artırarak kime-rizmi olumlu etkilediği gösterilmiştir. Nakil sonrası tam yanıtta izlenen yüksek riskli hastalar için farklı idame tedavi seçenekleri bulunmakla birlikte standart bir yaklaşım bulunmamaktadır (1,11,17-30).

Allojeneik KHN sonrası relapsın moleküler düzeyde erken teşhis edilmesi ve bu doğ-rultuda uygulanan hedefe yönelik preemp-tif tedavi yaklaşımlarıyla hematolojik/mor-folojik relapsın ötelenmesi veya mümkün-se önlenmesi büyük önem taşımaktadır. Yüksek riskli hastalarda profilaktik tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Nakil sonrası relaps riskinin değerlendirilmesinde etkin-liği kanıtlanmış iki öngörücü yöntem; ölçü-lebilir kalıntı hastalık tayini ve kimerizm analizidir.

Ölçülebilir Kalıntı Hastalık İzlemi

Ölçülebilir kalıntı hastalık (measurable/minimal residual disease: MRD) tayini; mor-folojik olarak tam yanıtta olan hastalarda kemik iliği ve/veya periferik kanda varlığını sürdüren tümör hücrelerinin sitogene-tik, akım sitometri, polimeraz zincir reak-siyonu (polymerase chain reaction: PCR) veya yeni nesil dizileme (next generation sequencing: NGS) yöntemleri kullanılarak saptanması işlemidir. Ölçülebilir kalıntı has-talık durumu, AKHN yapılan hastalar için bağımsız prognostik faktör olarak tanımlanmıştır: hastalık risk durumu ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi, AKHN öncesi ve sonrasında hastalık izlemi ve risk temel-li tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için kullanılmaktadır. Akut lösemi hastalarında nakil öncesi MRD durumunun nakil sonrası relaps gelişimi üzerinde öngörücü etkisinin olduğu gösterilmiştir (1,31-35). Bu nedenle, nakil öncesinde primer hastalığın immün-fenotipik ve moleküler risk değerlendirmesi-nin yapılması; izlemde gerekli olabilecek risk temelli ve hedefe yönelik tedavi yakla-şımının belirlenmesi, relapsın önlenme-si ve sağkalım süresinin uzatılması adına gereklilik arz etmektedir (34,36,37).

Multiparametrik akım sitometri, MRD izle-minde en sık kullanılan yöntemdir, akut lösemi hastalarının yaklaşık %90'ında uygu-lanabilmektedir. PCR ile karşılaştırıldığında duyarlılığı düşüktür. Tanı anındaki löse-mik immüfenotipin belirlenerek remis-yon sonrası izlemde kullanılması temeline dayanan bir yöntemdir. Tanı anındaki fenotip bilinmiyorsa anormal hücre popülasy-onunu veya aberan ifadelenebilir belir-leyen özel paneller üzerinden de analiz yapılabilmektedir. Avrupa Lösemi Grubu kılavuzuna göre, akım sitometri ile MRD analizi, tercihen kemik iliği örneğinde, en az $0.5-1 \times 10^6$ 'lık bir hücre popülasyonunda ve en az sekiz renkli akım sitometri tekniği kullanılarak yapılmalıdır. Bununla birlikte akım sitometri duyarlılığının kemik iliği ve periferik kanda benzer olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (1,34,38-43). Akım sitometrinin, geniş hasta grubunda kolay uygulanabilen bir yöntem olmasının yanı sıra, standardizasyon/kopyalama sorunu, heterojen lösemik klonlar ve hemodilüsyon gibi nedenlerle, sınırlayıcı yönleri de bulun-maktadır. Bu nedenle, MRD izleminde PCR veya NGS temelli daha duyarlı moleküler yöntemlerin kullanımı gündeme gelmiştir (1,34,44).

Moleküler MRD izlemi; gen mutasyonları, füzyon gen transkriptleri ve belli hastalık-larda yüksek düzeyde ifadelenen genler üzerinden yapılabilir. Altın standart yön-tem RQ-PCR (real time quantitative PCR) olarak kabul edilir ancak ddPCR (digital droplet PCR) gibi yeni geliştirilen teknolo-jiler de kullanılmaktadır. AML hastalarında NPM1 ve CBF mutasyonlarının moleküler MRD izlemi için uygun belirteçler olduk-ları gösterilmiştir. Avrupa Lösemi Grubu kılavuzuna göre; tanıda, iki kür indüksiyon/konsolidasyon tedavisi sonrasında ve izlemde iki yıl süreyle üç ayda bir bakılma-sı önerilmektedir. İki yıldan sonraki MRD izlemi ve sıklığı hastalığın relaps riskine göre düzenlenmelidir. Kararsız mutasyonla-rın (FLT3-ITD, FLT3-TKD, NRAS, KRAS, IDH1, IDH2, MLL-PTD), hastalığın seyri sırasında kaybedilme olasılıkları nedeniyle, MRD izle-mi için uygun olmadıkları belirtilmektedir (1,34,44).

Yeni nesil dizileme MRD takibinde kullanı-lan bir diğer moleküler yöntemdir. Özellikle sitogenetik olarak normal olan bireylerde tüm genomun incelenmesi önem taşımak-tadır. Standart NGS yönteminde duyarlı-

lığın düşük olduğu bilinmektedir; hedef-lenmiş gen dizileme yönteminde ise özel bir istatistik model kullanılarak bu sorun aşılmaktadır (1,44,45). Tam yanıtta tespit edilen NGS-MRD'nin hastalıksız sağkalım, relaps gelişimi ve genel sağkalım üzerin-de öngörücü etkisinin olduğu gösterilmiş-tir. Düşük duyarlılık, teknik kısıtlamalar ve çoklu PCR uygulamasına bağlı olası arte-fakt oluşumu NGS'nin moleküler MRD izle-mindeki kullanımını sınırlayan faktörlerdir (46-50).

Nakil öncesi dönemde MRD izlemine yöne-lilik ölçütler belirlenmesine karşın nakil son-rası izleme yönelik kesin bir kılavuz önerisi bulunmamaktadır (1,34,43).

Kimerizm İzlemi

Nakil sonrası gelişen hematopoezin geno-tipik kaynağını değerlendirmek için kulla-nılan kimerizm analizinin, graft rejeksiyo-nunu veya relapsı öngörücü etkisi bulun-maktadır. Allojeneik KHN sonrası MRD tayini için sitogenetik veya moleküler bir belirtecin olmadığı durumlarda kimerizm analizi; sadece graft fonksiyonunu göste-ren bir parametre olmakla kalmayıp nakil sonrası relapsı öngörebilen tek belirteç olarak da önem kazanmaktadır. Kimerizm analizi, vericiye ait hücrelerin alıcının len-fohematopoetik sistemindeki engraftman durumunu ve yeterliliğini göstermek için kullanılmaktadır. Tam kimerizm, nakil son-rasında hastada alıcı DNA'sının bulunmama durumudur. Tam kimerizm, hematopoezin %95-100 oranında verici kaynaklı olduğunu gösterir, vericiye ait hücrelerin %5-95 ara-sında olması mikst/karma kimerizm olarak adlandırılır. Alıcı DNA'sı $<5\%$ ise bu durum 'düşük düzey mikst/karma kimerizm' olarak adlandırılırken, ardışık iki veya daha fazla ölçümde $>5\%$ ve artan düzeylerde alıcı DNA'sının saptanması durumu ise 'artan mikst/karma kimerizm' olarak adlandırılır. İki ardışık ölçümde alıcı hücre oranı azalı-yorsa 'azalan mikst/karma kimerizm' ola-rak tanımlanır. Mikrokimerizm, nakil son-rası herhangi bir dönemde alıcı DNA'sının $<1\%$ olmasıdır. Belirli alt hücre gruplarında mikst kimerizm saptanması durumu split kimerizm olarak adlandırılır. Allojeneik KHN sonrası izlemde İST doz azaltımı/kesimi ve/veya DLI gibi uygulamalara rağmen ardışık kimerizm ölçümlerinde artan düzeyde alıcı DNA'sı tespit edilmesi durumunda hasta

relaps için yüksek riskli olarak değerlendirilmelidir (1,6,51-54).

Kimerizm analizi tam kanda yapılabildiği gibi farklı alt hücre dizilerinde de çalışlabilmektedir. Kimerizm analizinin özgünlüğü ve duyarlılığı alt hücre gruplarına göre farklılık gösterebilmektedir. Bazı hücre gruplarında yapılan kimerizm analizinin relaps öngörücü etkisinin daha güçlü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi uygulanan hastalarda periferik kan T hücre kimerizminin miyeloid engraftından daha önce kazanıldığı gösterilmiştir. NK hücre kimerizmi, T hücre kimerizmi ile korelasyon gösterirken; B hücre kimerizmi, T ve miyeloid seriden farklı bir kinetiğe sahiptir. NK kimerizmi <%75 olan akraba dışı nakillerde graft yetmezliği riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Nakil sonrası +28. günde saptanan yüksek T ve NK kimerizmi (>%50) graft yetmezliği riskinin düşük olduğunu göstermektedir. Nakil sonrası +28. günde saptanan yüksek T hücre kimerizminin akut GvHH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüksek NK kimerizmi ise düşük relaps riski ile korelasyon göstermektedir. Mikst/karma miyeloid ve CD34⁺ kimerizmin lösemi relapsıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (55-59).

Benign hematolojik hastalıklarda kararlı mikst/karma kimerizm durumu çoğu zaman hastalığı kontrol etmek için yeterlidir. Gereksiz toksisitenin azaltılması için bu hastalarda genellikle azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri tercih edilmektedir. Bu durumda alıcıya ait hematopoetik hücrelerin bir bölümü korunmaktadır, dolayısıyla çoklu serilerde mikst/karma kimerizm beklenen bir durumdur. Nakil sonrası dönemde en önemli sorun graft yetmezliği ve rejeksiyondur. NK ve T hücre düzeyinde sağlanan hızlı engraftman ve verici kimerizmi azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi kullanılan hastalarda başarılı engraftmanın idamesini sağlamaktadır (6,53,60). Mikst/karma kimerizmi olan talasemi hastalarında alıcı kimerizmi >%30 ise graft rejeksiyonu ve transfüzyon bağımlılığı riski yüksektir. Seri kimerizm analizi rejeksiyon riskinin yüksek olduğu talasemi ve aplastik anemi gibi hastalıklarda önem taşımaktadır. Seri izlemde artan mikst/karma kimerizm durumunda İST doz azaltımı/kesimi veya DLI düşünülmelidir (53,58,61-64).

Malign hematolojik hastalıklarda mikst/karma kimerizmin ağırlıklı olarak mononükleer hücrelerde olduğu ve GvL inhibisyonuna neden olarak relaps riskini artırdığı gösterilmiştir. Kimerizm analizi, alloreaktivite ve immüntolerans hakkında bilgi vermekte ve bir tür dolaylı MRD belirteci gibi prognostik etki sergilemektedir. Bu nedenle özellikle nakil sonrası erken dönemde sık aralıklarla kimerizm izlemi yapılması önerilmektedir (53,65-68). AML ve MDS hastalarında CD34⁺ hücre grubunda yapılan kimerizm analizinin relaps için öngörücü etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (53,65). Benzer şekilde, ALL hastalarında da farklı hücre gruplarında yapılan kimerizm analizlerinde MRD ve kimerizm arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir (53,69-71). Kimerizm analizinde, yüksek polimorfizme sahip STR (short tandem repeat) veya SNP (single nucleotide polymorphism) dizilerindeki genomik farklılıklar temel alındığı için, tüm olgularda relapsın gösterilmesi mümkün olmayabilir; bununla birlikte artan mikst/karma kimerizmin relaps gelişimiyle ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (38,51,72-74).

Kimerizm analizinin tarihsel gelişim sürecine bakıldığında; ilk dönemlerde sitogenetik, eritrosit fenotipleme, RFLP (restriction fragment length polymorphism) ve FISH (fluorescence in situ hybridization) gibi yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir. 1980'li yıllarda PCR tekniğinin, VNTR (variable number of tandem repeats) ve STR uygulamalarının geliştirilmesiyle birlikte PCR yöntemi kimerizm analizinde 'altın standart' haline gelmiştir. Standardizasyon sorunu olan kalitatif STR-PCR yöntemi düşük duyarlılığa sahiptir, bu nedenle mikrokimerizmi saptama konusunda yetersizdir (1,75). Kantitatif PCR, STR-PCR ile karşılaştırıldığında, daha yüksek duyarlılığa sahiptir ve relaps öngörücü etkisi daha güçlüdür (76,77). Ancak kantitatif PCR tekniğinde de kalibrasyon ve replikasyon aşamaları nedeniyle uygulama gücü söz konusudur. Ayrıca analiz için gerekli olan standart eğrinin oluşturulabilmesi için nakil öncesi örneklerle gereksinim duyulmaktadır. Hedef gene yönelik hasta temelli analizi mümkün kılan uygulama kolaylığı, kalibrasyon ve replikasyon aşamalarına gerek duyulmaması nedeniyle ddPCR'ın, kantitatif PCR ile karşılaştırıldığında, duyarlılığının daha yüksek ve relaps öngörücü etkisinin daha güçlü olduğu gösterilmiştir.

Ancak genotipleme aşamasının rutin analize entegre edilmesi güçlüktür. Yapılan çalışmalarda NGS ve ddPCR yöntemlerinin kimerizm analizi için etkinliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir (1,78-84).

Kimerizm analizi nakil sonrası hastalık relapsını öngörücü bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Dinamik bir ölçüt olması nedeniyle, tek bir ölçümden ziyade, ardışık ölçümlerdeki seyri klinik önem taşımaktadır: relaps için öngörücü etkisi bu koşullarda anlamlılık kazanmaktadır. Erken dönemde sık aralıklarla kimerizm izlemi relapsın erken farkedilmesi bağlamında önem taşımaktadır. Teknolojik gelişmeler sayesinde mikrokimerizmi nakil sonrası erken dönemde tespit edebilmek mümkün hale gelmiştir. Nakil sonrası kimerizm izlemi için standart bir öneri bulunmamakla birlikte, ilk 6-9 ayda sık aralıklarla kimerizm izleminin yapılması, mikst/karma kimerizmi belirlemek ve kimerizm seyrini yorumlamak adına önem taşımaktadır (1,73).

Nakil Sonrası İzlemde Ölçülebilir Kalıntı Hastalık ve Kimerizm ile Bütüncül Değerlendirme

Yüksek riskli hastalarda nakil sonrası relaps yönetiminde farklı yaklaşımlar söz konusudur. Profilaktik ve preemtif tedavi yaklaşımlarının yanı sıra hematolojik/morfolojik relaps durumunda daha yoğun tedavi seçeneklerinin kullanımı gündeme gelmektedir. İST modifikasyonu, DLI, kemo-terapi ve hedefe yönelik tedaviler ile bu tedavilerin farklı kombinasyonları kullanılabilmektedir (1).

Tam yanıtta izlenen yüksek riskli hastalarda erken İST kesimi ve profilaktik DLI uygulamalarının hastalık relapsını önlediğine dair çalışmalar mevcuttur (85-87). AML hastalarında nakil sonrası idame tedavide hipometile edici ajanlar kullanılmaktadır. Hipometile edici ajanların antilösemik etkilerinin yanı sıra tümör antijen ifadenmesini artırarak CD8⁺ T hücre aracılı hücresel yanıtı indükledikleri ve düzenleyici T hücre (Treg) havuzunu genişleterek GvL etkisi gösterdikleri bilinmektedir (88-91). Oran ve arkadaşlarının yaptığı bir faz III çalışmada ise yüksek riskli MDS/AML hastalarında nakil sonrası 5-Azasitidin ile idame tedavinin hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir (92). Nakil sonrası hastalık kontrolünün

sağlanması amacıyla uygulanan profilaktik tedavi ajanları arasında FLT3 inhibitörleri de bulunmaktadır. FLT3⁺ AML hastalarında nakil sonrası uygulanan Sorafenib idamesinin relaps insidansını azalttığı ve hastalısız sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir (1,25,93).

Kimerizm ve MRD izlemiyle birlikte uygulanan preemptif tedavi de bir diğer relaps önleyici tedavi yaklaşımıdır. Preemptif tedavi seçenekleri arasında, İST doz azaltımı/kesimi ve DLI bulunmaktadır. Moleküler relaps saptanan hastalarda preemptif DLI uygulamasının sağkalımı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. AML hastalarında preemptif 5-Azasitidin kullanımının moleküler MRD ve kimerizmi olumlu etkilediği ve relapsı geciktirdiği bildirilmiştir (1,94-96).

Hastalık relapsı, AKHN yapılan yüksek riskli hastalarda tedavi başarısızlığının en önemli nedenidir. Alta yatan tanılara göre farklılık göstermekle birlikte, nakil sonrası gelişen klinik relaps durumunda kullanılan ilaçlar arasında; hipometile edici ajanlar, FLT3 inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri, kontrol noktası inhibitörleri, monoklonal antikorlar (Rituksimab, Brentuksimab, Inotuzumab, Blinatumomab), immünomodülatör ilaçlar, proteozom inhibitörleri ve histon deasetilaz inhibitörleri bulunmaktadır (11). Yeni tanısıl yöntemlerden yararlanılarak relapsın mümkün olduğunca erken öngörülebilmesi önem taşımaktadır. Ölçülebilir kalıntı hastalığın özellikle akut lösemideki prognostik önemi bilinmektedir. Bununla birlikte nakil sonrası erken dönemde sık aralıklarla yapılan kimerizm izleminin sadece graft fonksiyonunu değerlendirmek için değil, relapsı öngörmek için de etkili olduğu gösterilmiştir. Nitekim, NGS ve ddPCR gibi hassas yöntemlerin geliştirilmesiyle birlikte kimerizm duyarlılığı artmış ve relaps öngörücü belirteç olarak klinik kullanıma girmiştir. Bu bağlamda, NGS kimerizmin standart STR-PCR yönteminin yerini alabileceği öngörülmektedir; NGS yöntemi ile kimerizm düşüşü daha erken yakalanabilmekte, böylelikle relapsın erken öngörülebilmesi ve preemptif tedaviye geçilmesi mümkün olabilmektedir (1). Kimerizm analizinin kullanıldığı klinik durumlar Tablo 2'de gösterilmiştir (58).

Nakil sonrası profilaktik ve preemptif tedavi yaklaşımları için standart bir öneri bulunmamaktadır. İdame veya preemp-

Tablo 2. Kimerizm Analizinin Klinik Kullanım Alanları

Kimerizm Analizinin Klinik Kullanım Alanları
Engraftman izlemi
Yetersiz kemik iliği işlevselliği
Donör lenfosit infüzyonu öncesi
İkinci allojeneik kök hücre nakli öncesi
Yüksek rejeksiyon riski olan durumlar
Graft vs host hastalığı, rejeksiyon veya relaps durumunda prognostik değerlendirme
Nakil sonrası relaps hastalığının genetik kökeninin belirlenmesi (alıcı vs verici)
Transfüzyon ilişkili graft vs host hastalığı ayırıcı tanısı
Çoklu kordon kanı nakillerinde engraftmanın genetik kökeninin saptanması
Tek yumurta ikiz nakillerinde genetik benzerliğin gösterilmesi

tif tedavinin türü, zamanlaması ve süresi hastalık tiplerine göre değişkenlik göstermektedir. Uygulanan bu tedavilerin relapsı sadece geciktirmekle kalmayıp tümüyle önleyici etkilerinin olup olmadığının belirlenmesi için ileri araştırmalara gereksinim vardır. Nakil sonrası relaps için CAR T ve NK hücre tedavilerinin yanı sıra hedefe yönelik tedaviler gibi yeni yaklaşımlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Nakil sonrası izlemde MRD ve kimerizm üzerinden yürütülen tedavi yönetiminin nakil başarı oranlarını artıracığı öngörülmektedir (1).

Kaynaklar

1. Ciurea SO, Kothari A, Sana S et al. The mythological chimera and new era of relapse prediction post-transplant. *Blood Rev* 2023;57:100997. doi: 10.1016/j.blre.2022.100997.
2. D'Souza A, Lee S, Zhu X et al. Current use and trends in hematopoietic cell transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(9):1417-1421. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.05.035.
3. McDonald GB, Sandmaier BM, Mielcarek M et al. Survival, nonrelapse mortality, and relapse-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Comparing 2003-2007 versus 2013-2017 cohorts. *Ann Intern Med* 2020;172(4):229-239. doi: 10.7326/M19-2936.
4. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2010;363(22):2091-101. doi: 10.1056/NEJMoa1004383.
5. Valcarcel D, Sureda A. Graft failure. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies (EBMT)*, 2019, 307-313.

6. Lowsky R, Messner H. Mechanisms and treatment of graft failure. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, Editors: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, 2016, Chapter 77, 944-954.
7. Moscardó F, Sanz J, Senent L et al. Impact of hematopoietic chimerism at day +14 on engraftment after unrelated donor umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica* 2009;94(6):827-832. doi: 10.3324/haematol.2008.000935.
8. Armand P, Kim HT, Logan BR et al. Validation and refinement of the disease risk index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2014;123(23):3664-71. doi: 10.1182/blood-2014-01-552984.
9. Ciurea SO, Kongtim P, Hasan O et al. Validation of a hematopoietic cell transplant-composite risk (HCT-CR) model for post-transplant survival prediction in patients with hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2020;26(10):2404-2410. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3919.
10. Ciurea SO, Kongtim P, Varma A et al. Is there an optimal conditioning for older patients with AML receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation? *Blood* 2020;135(6):449-452. doi: 10.1182/blood.2019003662.
11. Kröger N. Prevention and treatment of relapse by drugs. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies (EBMT)*, 2019, 437-442.
12. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2017;35(11):1154-1161. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7091.
13. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN et al. Dose-reduced versus standardc followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: A prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol* 2017;35(19):2157-2164. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7349.

14. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75(3):555-562.
15. Dreger P, Brand R, Hansz J et al. Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning. *Leukemia* 2003;17(5):841-848. doi: 10.1038/sj.leu.2402905.
16. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood* 1991;78(8):2120-130.
17. Dholaria B, Savani BN, Hamilton BK et al. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of newly diagnosed adult acute myeloid leukemia: An evidence-based review from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther* 2021;27(1):6-20. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.020.
18. Platzbecker U, Wermke M, Radke J et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* 2012;26(3):381-389. doi: 10.1038/leu.2011.234.
19. Di Ianni M, Oliosio P, Giancola R et al. Treg-protected donor lymphocyte infusions: a new tool to address the graft-versus-leukemia effect in the absence of graft-versus-host disease in patients relapsed after HSCT. *Int J Hematol* 2017;106(6):860-864. doi: 10.1007/s12185-017-2292-3.
20. Porter DL, Alyea EP, Antin JH et al. NCI First International Workshop on the biology, prevention, and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Report from the committee on treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(11):1467-1503. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.08.001.
21. Bug G, Burchert A, Wagner EM et al. Phase I/II study of the deacetylase inhibitor panobinostat after allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk MDS or AML (PANOBEST trial). *Leukemia* 2017;31(11):2523-2525. doi: 10.1038/leu.2017.242.
22. Wei A, Tan P, Perruzza S et al. Maintenance lenalidomide in combination with 5-azacitidine as post-remission therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2015;169(2):199-210. doi: 10.1111/bjh.13281.
23. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood* 2019;133(8):840-851. doi: 10.1182/blood-2018-08-869453.
24. Burchert A, Bug G, Fritz LV et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol* 2020;38(26):2993-3002. doi: 10.1200/JCO.19.03345.
25. Xuan L, Wang Y, Huang F et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1201-1212. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30455-1.
26. De Lima M, Porter DL, Battitwalla M et al. Proceedings from the National Cancer Institute's Second International Workshop on the biology, prevention, and treatment of relapse after hematopoietic stem cell transplantation: part III. Prevention and treatment of relapse after allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(1):4-13. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.08.012.
27. Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):454-459. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.11.007.
28. Appelbaum FR. Hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Editors: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, 2016, Chapter 50, 563-575.
29. Forman SJ. Hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Editors: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, 2016, Chapter 52, 588-599.
30. Champlin R. Relapse of hematologic malignancy after allogeneic hematopoietic transplantation. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Editors: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, 2016, Chapter 70, 836-841.
31. Della Starza I, Chiaretti S, De Propriis MS et al. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: Technical and clinical advances. *Front Oncol* 2019;9:726. doi: 10.3389/fonc.2019.00726.
32. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018;131(12):1275-1291. doi: 10.1182/blood-2017-09-801498.
33. Walter RB, Gooley TA, Wood BL et al. Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(9):1190-1197. doi: 10.1200/JCO.2010.31.8121.
34. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018;131(12):1275-1291. doi: 10.1182/blood-2017-09-801498.
35. Rautenberg C, Germing U, Haas R et al. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation: prevention, detection, and treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20(1):228. doi: 10.3390/ijms20010228.
36. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-447. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196.
37. Kongtim P, Hasan O, Perez JMR et al. Novel disease risk model for patients with acute myeloid leukemia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26(1):197-203. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.09.006.
38. Tsirigotis P, Byrne M, Schmid C et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(11):1431-1438. doi: 10.1038/bmt.2016.167.
39. Grimwade D, Freeman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for "prime time"? *Blood* 2014;124(23):3345-3355. doi: 10.1182/blood-2014-05-577593.
40. Zhou Y, Wood BL. Methods of detection of measurable residual disease in AML. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12(6):557-567. doi: 10.1007/s11899-017-0419-5.
41. Godwin CD, Zhou Y, Othus M et al. Acute myeloid leukemia measurable residual disease detection by flow cytometry in peripheral blood vs bone marrow. *Blood* 2021;137(4):569-572. doi: 10.1182/blood.202006219.
42. Skou AS, Juul-Dam KL, Ommen HB et al. Peripheral blood molecular measurable residual disease is sufficient to identify patients with acute myeloid leukaemia with imminent clinical relapse. *Br J Haematol* 2021;195(3):310-327. doi: 10.1111/bjh.17449.
43. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2021;138(26):2753-2767. doi: 10.1182/blood.2021013626.
44. Voso MT, Ottone T, Lavorgna S et al. MRD in AML: The role of new techniques. *Front Oncol* 2019;9:655. doi: 10.3389/fonc.2019.00655.
45. Tierens A, Palmqvist L, Kristiansson E et al. Accurate and sensitive analysis of minimal residual disease in acute myeloid leukemia using deep sequencing of single nucleotide variations. *J Mol Diagn* 2019;21(1):149-162. doi: 10.1016/j.jmoldx.2018.08.004.
46. Klc JM, Miller CA, Griffith M et al. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. *JAMA* 2015;314(8):811-822. doi: 10.1001/jama.2015.9643.

47. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(13):1189-1199. doi: 10.1056/NEJMoa1716863.
48. Kohlmann A, Grossmann V, Nadarajah N et al. Next-generation sequencing - feasibility and practicality in haematology. *Br J Haematol* 2013;160(6):736-753. doi: 10.1111/bjh.12194.
49. Gilleece MH, Labopin M, Yakoub-Agha I et al. Measurable residual disease, conditioning regimen intensity, and age predict outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: A registry analysis of 2292 patients by the Acute Leukemia Working Party European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol* 2018;93(9):1142-1152. doi: 10.1002/ajh.25211.
50. Walter RB, Buckley SA, Pagel JM et al. Significance of minimal residual disease before myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for AML in first and second complete remission. *Blood* 2013;122(10):1813-1821. doi: 10.1182/blood-2013-06-506725.
51. Terwey TH, Hemmati PG, Nagy M et al. Comparison of chimerism and minimal residual disease monitoring for relapse prediction after allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(10):1522-1529. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.026.
52. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol* 2004;22(9):1696-1705. doi: 10.1200/JCO.2004.05.198.
53. Bader P. Documentation and engraftment of chimerism after HSCT. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies (EBMT)*, 2019, 143-147.
54. Bader P, Niethammer D, Willasch A et al. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant* 2005;35(2):107-119. doi: 10.1038/sj.bmt.1704715.
55. Preuner S, Peters C, Pötschger U et al. Risk assessment of relapse by lineage-specific monitoring of chimerism in children undergoing allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016;101(6):741-746. doi: 10.3324/haematol.2015.135137.
56. Bornhäuser M, Oelschlaegel U, Platzbecker U et al. Monitoring of donor chimerism in sorted CD34+ peripheral blood cells allows the sensitive detection of imminent relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2009;94(11):1613-1617. doi: 10.3324/haematol.2009.007765.
57. Sandmaier BM, Storb R. Reduced-intensity allogeneic transplantation regimens. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, Editors: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, 2016, Chapter 21, 232-243.
58. Martin PJ. Documentation of engraftment and characterization of chimerism after hematopoietic cell transplantation. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, Editors: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, 2016, Chapter 24, 272-280.
59. Champlin R. Relapse of hematologic malignancy after allogeneic hematopoietic transplantation. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, Editors: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, 2016, Chapter 70, 836-841.
60. Preuner S, Peters C, Pötschger U et al. Risk assessment of relapse by lineage-specific monitoring of chimerism in children undergoing allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2016;101(6):741-746. doi: 10.3324/haematol.2015.135137.
61. Fitzhugh CD, Abraham AA, Tisdale JF et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with sickle cell disease: progress and future directions. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(6):1171-1185. doi: 10.1016/j.hoc.2014.08.014.
62. Karasu GT, Yesilipek MA, Karauzum SB et al. The value of donor lymphocyte infusions in thalassemia patients at imminent risk of graft rejection following stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(3):453-458. doi: 10.1002/pbc.23350.
63. Abraham A, Hsieh M, Eapen M et al. Relationship between Mixed Donor-Recipient Chimerism and Disease Recurrence after Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(12):2178-2183. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.08.038.
64. Rovira M, Suarez-Lledo M. Short and long term controls after HSCT. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies (EBMT)*, 2019, 149-153.
65. Thiede C, Bornhäuser M, Oelschlägel U et al. Sequential monitoring of chimerism and detection of minimal residual disease after allogeneic blood stem cell transplantation (BSCT) using multiplex PCR amplification of short tandem repeat-markers. *Leukemia* 2001;15(2):293-302. doi: 10.1038/sj.leu.2401953.
66. Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W et al. Increasing mixed chimerism defines a high-risk group of childhood acute myelogenous leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation where pre-emptive immunotherapy may be effective. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(8):815-821. doi: 10.1038/sj.bmt.1704444.
67. Kröger N, Bacher U, Bader P et al. NCI first international workshop on the biology, prevention, and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the committee on disease-specific methods and strategies for monitoring relapse following allogeneic stem cell transplantation. part II: chronic leukemias, myeloproliferative neoplasms, and lymphoid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(10):1325-1346. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.07.001.
68. Kröger N, Bacher U, Bader P et al. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: report from the Committee on Disease-Specific Methods and Strategies for Monitoring Relapse following Allogeneic Stem Cell Transplantation. Part I: Methods, acute leukemias, and myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(9):1187-1211.
69. Platzbecker U, Wermke M, Radke J et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* 2012;26(3):381-389. doi: 10.1038/leu.2011.234.
70. Bornhäuser M, Oelschlaegel U, Platzbecker U et al. Monitoring of donor chimerism in sorted CD34+ peripheral blood cells allows the sensitive detection of imminent relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2009;94(11):1613-1617. doi: 10.3324/haematol.2009.007765.
71. Rettinger E, Willasch AM, Kreyenberg H et al. Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118(20):5681-5688. doi: 10.1182/blood-2011-04-348805.
72. Reshef R, Hexner EO, Loren AW et al. Early donor chimerism levels predict relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(11):1758-1766. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.07.003.
73. Tang X, Alatrash G, Ning J et al. Increasing chimerism after allogeneic stem cell transplantation is associated with longer survival time. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(8):1139-1144. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.04.003.
74. Lamba R, Abella E, Kukuruga D et al. Mixed hematopoietic chimerism at day 90 following allogeneic myeloablative stem cell transplantation is a predictor of relapse and survival. *Leukemia* 2004;18(10):1681-1686. doi: 10.1038/sj.leu.2403468.
75. Barrios M, Jiménez-Velasco A, Román-Gómez J et al. Chimerism status is a useful predictor of relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Haematologica* 2003;88(7):801-810.

76. Jiménez-Velasco A, Barrios M, Román-Gómez J et al. Reliable quantification of hematopoietic chimerism after allogeneic transplantation for acute leukemia using amplification by real-time PCR of null alleles and insertion/deletion polymorphisms. *Leukemia* 2005;19(3):336-343. doi: 10.1038/sj.leu.2403622.
77. Ahci M, Stempelmann K, Buttkereit U et al. Clinical utility of quantitative PCR for chimerism and engraftment monitoring after allogeneic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(10):1658-1668. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.05.031.
78. Valero-García J, González-Espinosa MDC, Barrios M et al. Earlier relapse detection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation by chimerism assays: Digital PCR versus quantitative real-time PCR of insertion/deletion polymorphisms. *PLoS One* 2019;14(2):e0212708. doi: 10.1371/journal.pone.0212708.
79. Pedini P, Cherouat N, Basire A et al. Evaluation of next-generation sequencing and crystal digital PCR for chimerism monitoring of post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Cell Ther* 2021;27(1):89.e1-89.e10. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.023.
80. Pettersson L, Vezzi F, Vonlanthen S et al. Development and performance of a next generation sequencing (NGS) assay for monitoring of mixed chimerism. *Clin Chim Acta* 2021;512:40-48. doi: 10.1016/j.cca.2020.10.034.
81. Huggett JF, Cowen S, Foy CA. Considerations for digital PCR as an accurate molecular diagnostic tool. *Clin Chem*. 2015 Jan;61(1):79-88. doi: 10.1373/clinchem.2014.221366.
82. Huggett JF, Whale A. Digital PCR as a novel technology and its potential implications for molecular diagnostics. *Clin Chem* 2013;59(12):1691-1693. doi: 10.1373/clinchem.2013.214742.
83. Waterhouse M, Pfeifer D, Folio M et al. Early mixed hematopoietic chimerism detection by digital droplet PCR in patients undergoing gender-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(8):1115-1121. doi: 10.1515/cclm-2016-0900.
84. Stahl T, Böhme MU, Kröger N et al. Digital PCR to assess hematopoietic chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2015;43(6):462-468.e1. doi: 10.1016/j.exphem.2015.02.006.
85. Schmid C, Labopin M, Schaap N et al. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia - a matched pair analysis by the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol* 2019;184(5):782-787. doi: 10.1111/bjh.15691.
86. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G et al. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5675-5687. doi: 10.1200/JCO.2005.07.061.
87. Jedlickova Z, Schmid C, Koenecke C et al. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016 May;51(5):663-667. doi: 10.1038/bmt.2015.234.
88. Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2012 Apr;119(14):3361-3369. doi: 10.1182/blood-2011-09-377044.
89. Sánchez-Abarca LI, Gutierrez-Cosio S, Santamaría C et al. Immunomodulatory effect of 5-azacytidine (5-azaC): potential role in the transplantation setting. *Blood* 2010;115(1):107-121. doi: 10.1182/blood-2009-03-210393.
90. De Lima M, Giralto S, Thall PF et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer* 2010;116(23):5420-5431. doi: 10.1002/cncr.25500.
91. Craddock C, Jilani N, Siddique S et al. Tolerability and clinical activity of post-transplantation Azacitidine in patients allografted for acute myeloid leukemia treated on the RICAZA trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(2):385-390. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.004.
92. Oran B, de Lima M, García-Manero G 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(21):5580-5588. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002544.
93. 14. Xuan L, Wang Y, Yang K et al. Sorafenib maintenance after allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2023;10(8):e600-e611. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00117-5.
94. Rosenow F, Berkemeier A, Krug U et al. CD34 (+) lineage specific donor cell chimerism for the diagnosis and treatment of impending relapse of AML or myelodysplastic syndrome after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(8):1070-1076. doi: 10.1038/bmt.2013.2.
95. Sairafi D, Remberger M, Uhlin M et al. Leukemia lineage-specific chimerism analysis and molecular monitoring improve outcome of donor lymphocyte infusions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(12):1728-1737. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.06.005.
96. Platzbecker U, Middeke JM, Sockel K et al. Measurable residual disease-guided treatment with azacitidine to prevent haematological relapse in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia (RELAZA2): an open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1668-1679. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30580-1.

Multipl Myelomda Otolog Naklin Dönemi Bitti mi? Kaç Tane Otolog Nakil Yapalım? 1-2?

Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT
Gazi Üniversitesi, Ankara

Multiple myeloma (MM) hematolojik maliniteler arasında ikinci sıklıktadır. Global insidansının 180000 yeni hata olduğu tahmin edilmektedir. Bireysel tedavi yaklaşımında çerçeveyi çizen özellikler: Yaş, frajilite, sitogenetik özellikler, evre ve ko-morbiditelerdir. OKHN'nin kemoterapi ile karşılaştırıldığı dönemde OKHN'nin belirgin progresyonsuz sağ kalım ve toplam sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir. OKHN'nin uygun hastalarda MM tedavisinde yerini alışı ile son 4 dekatta toplam sağ kalım belirgin artmış, 5 yıllık sağ kalım % 60'ların üzerine çıkmıştır. Ortanca sağ kalım görece genç ve dinç hastalarda 10 yıla ulaşmıştır. Yeni ajanların başlangıç tedavilerine eklenmesi ile elde edilen daha derin yanıtlar da OKHN başarısının daha da artışında etkili olmuştur. Ayrıca yeni ajanlar ile kombinasyonların konsolidasyon fazında OKHN ile entegrasyonu tedavi başarısını artırmaktadır.

İndüksiyon sonu konsolidasyon tedavide 65-70 yaşından küçük, dinç hastalar için yüksek doz melfalan hazırlık rejimi ile OKHN halen standart tedavi yaklaşımıdır. Son yıllarda MM tedavisinde etkin çok sayıda ajan kullanıma girmiştir. Proteozom inhibitörleri, immuno-modulator ilaçlar, monoklonal antikorların dexametazon ile kombinasyonu ile üçlü veya dördü kombinasyon tedavileri başlangıç tedavide onaylanmıştır. Son zamanlarda sonuçlanan klinik araştırmalarda da yeni ajanları içeren kombinasyon tedavilerine OKHN' konsolidasyonunun PFS üstünlüğü halen devam etmektedir. VRd indüksiyonuna eklenen OKHN konsolidasyonu ile PFS'da 2 yıl iyileşme ve progresyon riskinde %35 azalma rapor edilmiştir. Dördü kombinasyon rejimlerinde de OKHN'nin PFS avantajı mevcuttur, ancak toplam sağ kalım avantajı gösterilemediğinden melfalanın genotoksik bir ajan oluşu ile sekonder malignite riski endişesi, sitotoksik erken dönem yan etkileri öne sürülerek OKHN olmaksızın tedavi arayışları ve yeni ajanlar ile MRD negatifliği hedefi güncel bir arayış olmuştur. Özellikle standart riskli, multiple myeloma hastalarında indüksiyon ajanları ile MRD negatifliği elde edilebiliyor ise OKHN olmaksızın tedavinin devamı tartışılmaktadır. Bazı çalışmalarda erken veya geç transplant yaklaşımı arasında fark olmadığı verisine ulaşılsa da, geç transplant yaklaşımında bazı hastaların relapsta refrakterlik nedeniyle transplant şansını hiç kullanamadığı bilgisi de mevcuttur.

Ardışık OKHN yararı yüksek sitogenetik riskli MM hastaları ile sınırlıdır. Kurtarma 2. OKHN'nin ise ilk nakil sonrası 24-36 aylık progresyonsuz sağ kalımı sağlanabilen hastalarda önerilmekle birlikte yeni ajanlarla kombinasyon tedavileri ile kıyaslandığı verilere gereksinim vardır.

Tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde hastanın yaşı, kırılgen veya dinç oluşu yanında sitogenetik riskin doğru değerlendirilebilir olup olmadığı, tedavi ajanlarına ait yan etkiler, hastaneye bağımlı kalma süresi, yaşam kalitesi, tedavi maliyetleri, ilaçlara ulaşabilme ve geri ödeme gibi çok sayıda parametre etkili olmaktadır. Tüm şartlar göz önünde bulundurularak hastaya ve hastalığa özgü tedavi seçimleri yapmak rasyonel bir yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Koreth J, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Biol Blood Marrow Transpl* 2007; 13, 183-196.
2. Perrot A, et al. Early versus late autologous syem cell transplantat in newly diagnosed multiple myeloma: long term follow-up analysis of IFM 2009 Trial. *Blood* 2020, 136(Suppl S1), 39.
3. Cavo M, et al. Double autologous stem cell trans- plantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diag- nosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood*. 2017;130(suppl 1):401.
4. Attal M, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017;376:1311-1320.
5. Cavo M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020;7:e456-e468.
6. Cavo M, et al. Double autologous stem cell trans- plantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diag- nosed multiple myeloma: an analysis of phase 3 EMN02/HO95 study. *Blood*. 2017;130(suppl 1):401.
7. Mo CC, et al. Upfront or deferred autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma in the era of triplet and quadruplet induction and minimal residual disease risk-adapted therapy. *Cancers* 2023;15:5709.
8. Richardson PG, et al. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. *N Engl J Med* 2022;387:132-147.
9. Gay F, et al. Carfilzomib with Cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or Carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with Carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Forte): A randomised, open label, Phase II trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1705-1720.
10. Yong K, et al. Upfront autologous haematopoietic stem cell transplantation versus carfilzomib cyclophosphamide dexamethasone consolidation with carfilzomib maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma in England and Wales (Cardamon): Randomised Phase 2, non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2023;10:93-106.

16.

Ulusal Kemik İliği
Transplantasyonu ve
HücreseI Tedaviler
Kongresi

7 - 9 Mart 2024, ANTALYA

■ **Bildiri Özetleri**
Sözel Bildiriler

KALICI ANTI KANSER ETKİ İÇİN FİTOHEMAGLUTİNİN STİMÜLE CAR-T HÜCRELERİN IN VİVO CD19+ ALL MODELİNDE İNCELENMESİ

Tarik Teymur¹, Yasin Ay¹, Berranur Sert¹, Gamze Gülden¹, Raife Dilek Turan², Cihan Taştan¹

¹Üsküdar Üniversitesi

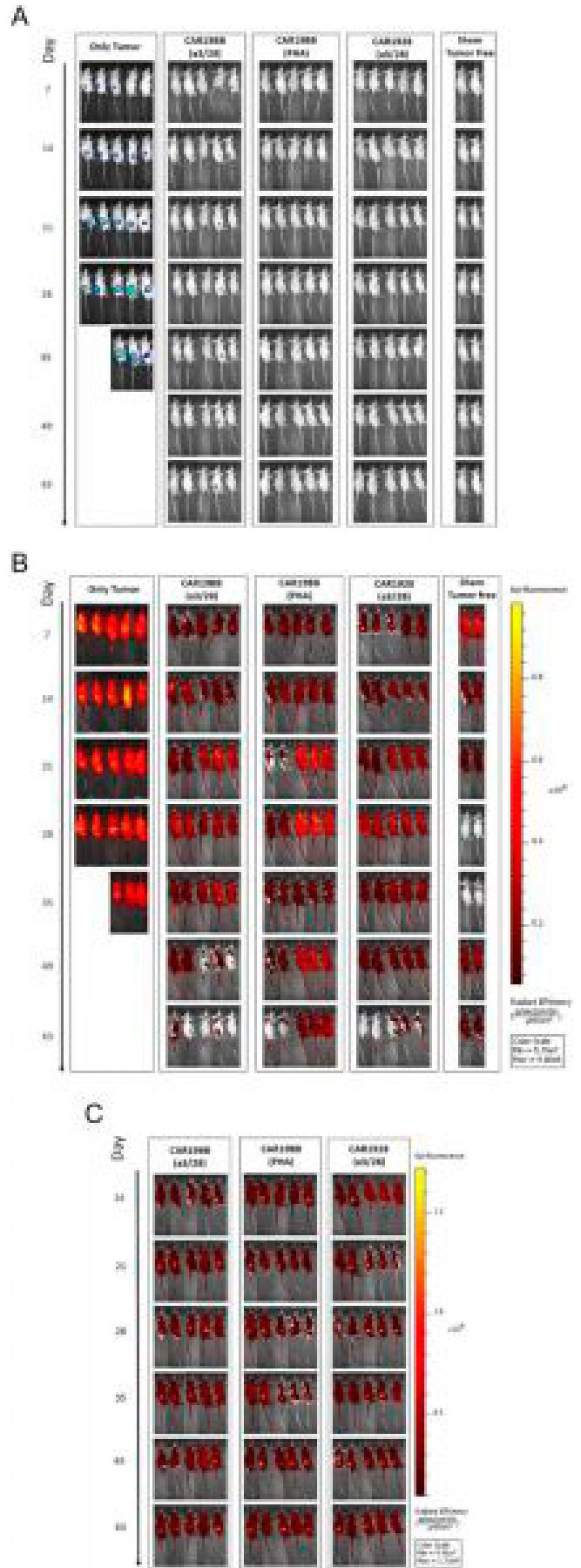
²Yeditepe Üniversitesi

Kimerik antijen reseptörü T (CAR-T) hücre terapisi, kanser tedavisi için yenilikçi bir immünoterapötik yaklaşım olarak büyük umut vaat ediyor. CAR-T hücrelerinin üretimini ve uygulamasını optimize etmek için farklı koşullar altında geliştirilen CAR-T hücrelerinin in vivo stabilitesini ve etkinlik kapasitelerini değerlendirdik. Bu çalışmada, CAR-T hücreleri Fitohemaglutinin (PHA) veya anti-CD3 ve anti-CD28 kullanılarak aktive edildi ve fare gruplarında in vivo CD19+B hücreli kanser modelinde karşılaştırıldı. Sonuçlarımız, PHA ile aktive edilen CAR-T hücrelerinin, anti-CD3 ve anti-CD28 ile aktive edilenlere kıyasla daha yüksek stabilite ve anti-kanser etkinliği sergilediğini gösterdi. Spesifik olarak, PHA ile aktive edilen CAR19BB-T hücreleri, anti-kanser etkinliklerinden ödün vermeden sürekli çoğalma ve uzun süreli kalıcılık sergiledi. Kaplan-Meier hayatta kalma analizi, tek tümör grubuyla karşılaştırıldığında CAR-T hücresi ile tedavi edilen gruplarda genel hayatta kalma süresinin daha uzun olduğunu ortaya çıkardı. Ayrıca spesifik LTR hedefli RT-PCR analizi, tedavi edilen gruplarda CAR-T hücrelerinin varlığını doğruladı; diğer gruplarla karşılaştırıldığında CAR19BB-T (PHA) grubunda önemli ölçüde daha yüksek seviyeler gözlemlendi. Dalak, böbrek ve karaciğer dokusu kesitlerinin histopatolojik analizi, CAR-T hücresi ile tedavi edilen gruplarda inflamasyonun azaldığını ve doku bütünlüğünün arttığını gösterdi. Bulgularımız, PHA'yı CAR-T hücre üretimi için ortak uyarıcı bir yöntem olarak kullanmanın potansiyel faydalarını vurguluyor ve bunların stabilitesini ve kalıcılığını artırmak için umut verici bir strateji sunuyor. Bu sonuçlar, kanser tedavisi için daha etkili ve kalıcı immünoterapötik yaklaşımların geliştirilmesi için değerli bilgiler sağlar. PHA ile aktive edilen CAR-T hücreleri, klinik uygulamalarda kanser immünoterapisini ilerletmek için ilgi çekici bir terapötik seçenek sunabilir.

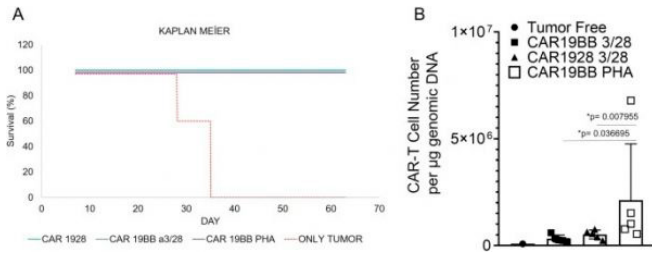
Anahtar kelimeler: Immunotherapy, Leukemia, CAR-T, Immunologic Memory, Phytohemagglutinin

Kaynaklar

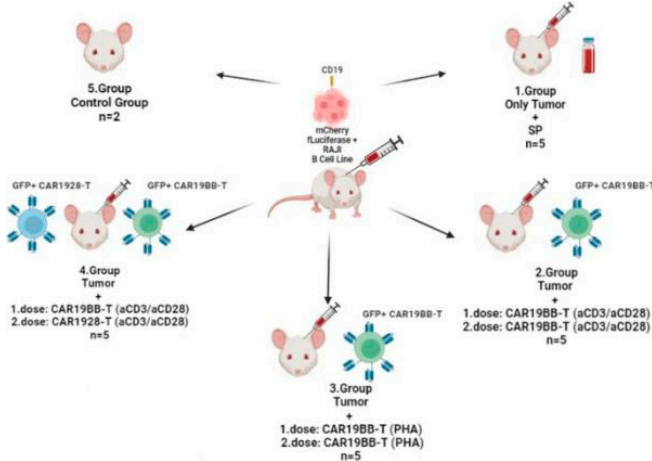
1. Sert, B., Gulden, G., Teymur, T., Ay, Y., Turan, R. D., Unaldi, O. M., ... & Tastan, C. (2023). Enhancing CAR-T cells: unleashing lasting impact potential with phytohemagglutinin activation in in vivo leukemia model. *Cancer Gene Therapy*, 1-10.
2. Gulden, G., Sert, B., Teymur, T., Ay, Y., Tiryaki, N. N., Mishra, A. K., ... & Tastan, C. (2023). CAR-T Cells with Phytohemagglutinin (PHA) Provide Anti-Cancer Capacity with Better Proliferation, Rejuvenated Effector Memory, and Reduced Exhausted T Cell Frequencies. *Vaccines*, 11(2), 313.
3. Taştan, C., Kançağı, D. D., Turan, R. D., Yurtsever, B., Çakırsöz, D., Abanuz, S., ... & Ovalı, E. (2020). Preclinical assessment of efficacy and safety analysis of CAR-T cells (ISIKOK-19) targeting CD19-expressing B-cells for the first Turkish academic clinical trial with relapsed/refractory ALL and NHL patients. *Turkish Journal of Hematology*, 37(4), 234.



Farelerde (7-63 gün) in vivo ALL kanser modelinde CAR19BB-T ve CAR1928-T hücresi etkinliğinin zamana bağlı görselleştirilmesi.



Kaplan-Meier hayatta kalma analizi ve CAR-T hücrelerinin in vivo PCR tespiti.



Tüm NUDE/NSG fare modellerinde in vivo CAR-T hücreleri etkinliği çalışmaları.

Hücre Tedavisi / Hücre Tedavisi

SS-02 Referans Numarası: 2

POTENT IL15 AGONİSTİ İLE ZIRHLI B7H3 CAR Vδ2 γδ T HÜCRELERİN PDX KAYNAKLI OSTEOSARKOM ORGANOİDLERİNE KARŞI ETKİNLİĞİ

Rumeysa Tuna Deveci^{1,2}, Jonathan Fisher²

¹İü, Aziz Sancair Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Ucl, Great Ormond Street Institute Of Child Health, Department Of Developmental Biology And Cancer, London, United Kingdom

Giriş: Klasik Kimerik Antijen Reseptör (CAR) alfa beta (αβ) T hücrelerin hematolojik malignitelerde çığır açan başarısına rağmen, solid tümörlerin tedavisinde etkin ve allojenik kullanıma hazır tedaviye imkan veren hücre kaynaklarının arayışı devam etmektedir. B7H3 yakın zamanda tanımlanmış bir immün kontrol noktası molekülüdür ve normal dokularda sınırlı ifade edilirken çoğu pediatrik solid tümörde homojen olarak aşırı eksprese edilmektedir. Gamma delta (γδ) T hücreleri, alloreaktivite yokluğu nedeniyle potansiyel bir allojenik CAR taşıyıcısı olup, tümörlere karşı doğal sitotoksitesite sebebi ile CAR aracılı öldürmeyi güçlendirebilir. İkinci nesil bir B7H3 CAR ile interlökin (IL)15 reseptör α (IL15Rα) sushi alanına bağlı IL15'ten oluşan salgılanan potent bir IL15 agonistini (stIL15) kombine ederek, in vitro genişletilmiş Vδ2 γδ T hücrelere lentiviral transdüksiyon ile aktardık. Bu hücreleri fenotipik ve fonksiyonel testlerle değerlendirdik.

Metod: B7H3'ye karşı tek zincirli değişken parça (scFv), CD8a sap ve transmembran bölgeleri, CD28 ve CD3ζ sinyal bölgeleri ile stIL15'ten oluşan CAR vektörü (stIL15-B7H3 CD28ζ CAR) lentiviral plazmid omurgasına klonlandı. Sağlıklı donörlerden elde edilen kriyoprezerve periferik kan mononükleer hücreleri çözüldü, bir gece dinlendirildi ve Zoledronate ve IL2 ile uyarıldı. İki gün sonra çoğaltılan hücreler stIL15 veya stIL15-B7H3 CD28ζ CAR lentivirüs ile transdükte edildi. On gün IL2 replasmanı ile kültüre edildikten sonra transdüksiyon etkinliği, canlılık, saflık, çoğalma, IL15 üretimi, aktivasyon&tükenme fenotipleri değerlendirildi. Ek olarak vahşi tip (WT) T hücreli lenfoblastik lenfoma hücre hattı sup-T1, B7H3 ifade etmek üzere modifiye edilmiş sup-T1 (sup-T1 B7H3) ve yüksek oranda B7H3 ifade eden hasta kaynaklı xenograft(PDX) türevi osteosarkom organoidlerine karşı sitotoksitesite flow sitometri ve luminesans bazlı testler ile değerlendirildi.

Bulgular: stIL15-B7H3 CD28ζ CAR-Vδ2 γδ T hücreleri, etkili stIL15 salınımı ve sup-T1 B7H3 hücre hattına karşı hedefe özgü artmış sitotoksitesite gösterdi. stIL15-B7H3 CD28ζ CAR-Vδ2 γδ T hücreleri, stIL15-Vδ2 hücrelerle

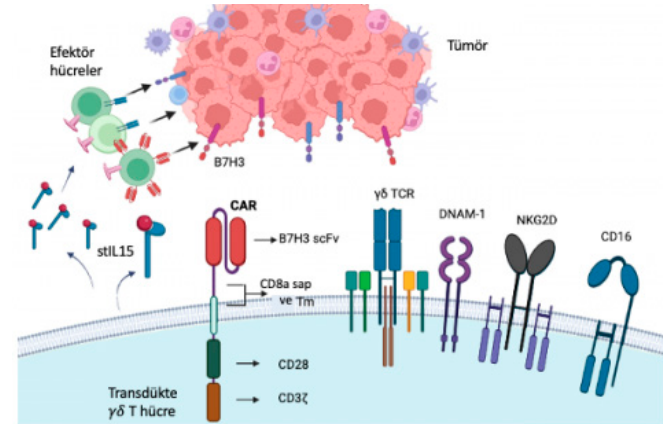
karşılaştırılabilir çoğalma kalitesi ve modifiye edilmemiş Vδ2'lerden daha iyi çoğalma gösterdi. stIL15-B7H3 CD28ζ CAR-Vδ2 hücreler, stIL15-Vδ2 hücrelere kıyasla osteosarkom PDX türevi organoidlerine karşı üstün sitotoksitesite gösterdi.

Sonuç: γδ T hücreleri, tümörlerin artmış fosfoantijen yükleri nedeniyle tümörlere karşı MHC'den bağımsız doğal sitotoksitesite göstermeleri sebebi ile kullanıma hazır allojenik hücre tedavisi için umut vadetmektedir. Bu çalışmada, solid tümörler ve beyin tümörlerinde yüksek ifadesiyle bilinen B7H3 antijenini hedefleyen bir CAR vektörü ürettik. CAR γδ T hücrelerin işlevselliğini artırmak ve bu hücrelerin sitokin bağımlılığını aşmak için sekrete edilebilir stIL15 ile kombine ettik. Bu yaklaşım CAR γδ T hücrelerin canlılık, kalıcılık ve sitotoksitesitelerini arttırmaktadır. Bulgularımız, stIL15-B7H3 CD28ζ CAR lentiviral transdüksiyonu ile γδ T hücrelerde etkili bir çoğalma profili ve osteosarkoma PDX kaynaklı organoid modellerine karşı in vitro etkinlik göstermektedir. Bu yaklaşım, etkili CAR γδ T hücre bazlı immünoterapilerin geliştirilmesinde umut vadetmektedir.

Anahtar kelimeler: B7H3, CAR T-Hücre Tedavisi, Gamma Delta T Hücreleri, Osteosarkom

Kaynaklar

- Gober, H.J., et al. Human T cell receptor gammadelta cells recognize endogenous mevalonate metabolites in tumor cells. J Exp Med, 2003. 197(2): p. 163-8
- Fisher, J., Anderson, J. Engineering Approaches in Human Gamma Delta T Cells for Cancer Immunotherapy. Front Immunol. 2018;9:1409.
- Majzner, R.G., et al. CART Cells Targeting B7-H3, a Pan-Cancer Antigen, Demonstrate Potent Preclinical Activity Against Pediatric Solid Tumors and Brain Tumors. Clin Cancer Res, 2019. 25(8): p. 2560-2574.
- Fowler, D., et al. Payload Delivery: Engineering Immune Cells to Disrupt the Tumour Microenvironment. Cancers, 2021. 13(23): p. 6000.
- Birley, K., et al. A novel anti-B7-H3 chimeric antigen receptor from a single-chain antibody library for immunotherapy of solid cancers. Mol Ther Oncolytics. 2022;26:429-43.



Şekil 1. stIL15-B7H3 CAR γδ T hücrelerinin antitümör işlevleri. γδ T hücreleri, tümör hücrelerini fosfoantijenleri, stres ile indüklenen molekülleri ve tümör hücrelerine bağlanan antikorların Fc kısmını tanıyan çeşitli reseptörler aracılığıyla tanırlar. Modifiye γδ T hücreleri ayrıca çoğu solid tümörde aşırı eksprese edilen B7H3 molekülü ile CAR etkileşimi yoluyla tümör hücrelerini tanırlar ve öldürür. Modifiye γδ T hücreleri, kendilerini ve çevredeki efektör hücreleri uyararak stIL15 salgılar.

Gen Tedavisi

SS-03 Referans Numarası: 18

İKİ FARKLI GENETİK TASARIM İLE CAR-T HÜCRELERİN ÇOĞALMA, HAFIZA VE ANTI KANSER ETKİNLİĞİNİN IN VİTRO İNCELENMESİ

Yasin Ay¹, Tanık Teymur¹, Berranur Sert¹, Gamze Gülden¹, Raife Dilek Turan², Cihan Taştan¹

¹Üsküdar Üniversitesi

²Yeditepe Üniversitesi

Genetik modifikasyon tekniklerinin gelişmesi, kemoterapi gibi geleneksel tedavilerle sınırlı kalan kanser tedavilerinde yeni bir dönemin açılmasını sağlamıştır. kanserli olmayan hücrelerin yok edilmesini önlemek amacıyla kansere yönelik tedavilerin geliştirilmesi için yoğun çabalar sarf edilmektedir. En umut verici yaklaşımlardan biri genetiği değiştirilmiş CAR-T hücre tedavisidir. CAR-T hücre popülasyonunda merkezi hafıza T hücreleri (Tcm) ve kök hücre benzeri hafıza T hücreleri (Tscm) oranlarının yüksek olması immünoterapinin etkinliğini artırmaktadır. Bu nedenle, CAR-T

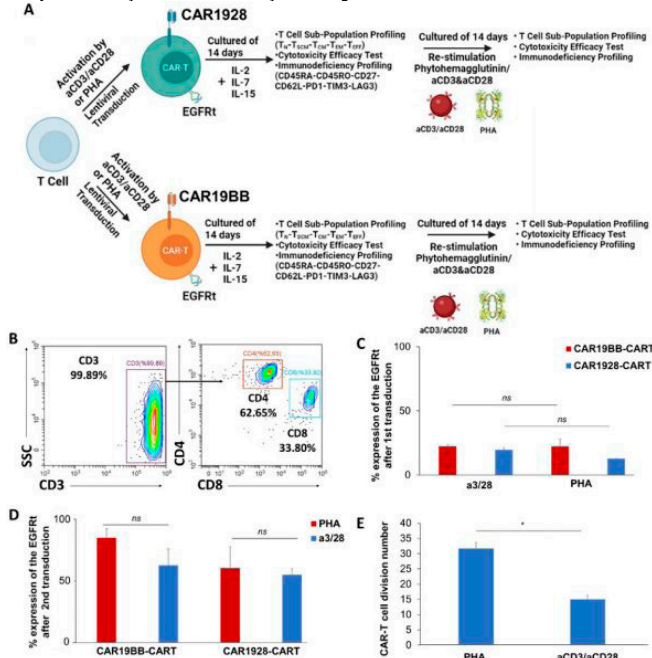
hücrelerinin uzun süreli kalmasını ve sitotoksik (anti-tümör) etkinliği sahip olmasını sağlamak için CAR eksprese eden Tcm ve Tscm hücrelerinin popülasyonunun artırılması önemlidir. Bu çalışmada CAR-T hücre tedavisinin zamana bağlı etkinliğini ve stabilitesini iyileştirmeyi, hayatta kalma süresini arttırmayı ve kanser hücresi büyüme olasılığını azaltmayı amaçladık. CAR-T hücrelerinde Tcm ve Tscm alt popülasyonunu arttırmak için, Fitohemagglutinin (PHA) kullanılarak hücre aktivasyonuna bağlı üretimde modifikasyonlar yaparak uzun vadeli stabil ve etkili sitotoksik CAR-T hücreleri üretimini araştırdık. T hücrelerinin zarlarına bağlanan ve metabolik aktiviteyi ve hücre bölünmesini artıran bir lektin olan PHA, Tcm ve Tscm popülasyonunu arttırmak için araştırılmaktadır. PHA'nın Tcm hücrelerini, B-lenfosit antijeni CD19'a özgü CAR-T hücre genişlemesini önemli ölçüde arttırdığı bilinmesine rağmen, anti-kanser ve hafıza kapasitesi, aCD3/aCD28 ile güçlendirilmiş CAR-T hücreleriyle karşılaştırıldığında henüz test edilmemiştir. Bu çalışmada iki farklı tipte CAR (aCD19 scFv CD8-(CD28 veya 4-1BB)-CD3z-EGFRt) eksprese eden T hücreleri üretildi ve bunların immünojenik fenotipi, tükenmiş fenotipi, Tcm-Tscm popülasyonları ve sitotoksik aktiviteleri belirlendi. PHA tarafından oluşturulan CAR-T hücre popülasyonlarındaki T hücresi hafıza fenotipinin oranının, benzer ve daha yüksek çoğalma kapasitesine sahip aCD3/aCD28 ile güçlendirilmiş CAR-T hücrelerinininkinden daha yüksek olduğu gözlemlendi. Burada, PHA'nın uzun vadeli ve verimli CAR-T hücresi üretimini sağladığını gösteriyoruz ve bu da aCD3/aCD28 ile güçlendirilmiş CAR-T hücrelerine potansiyel bir alternatif olduğunu gösteriyor.

Anahtar kelimeler: Immunotherapy, Leukemia, CAR-T, Immunologic Memory, Phytohemagglutinin

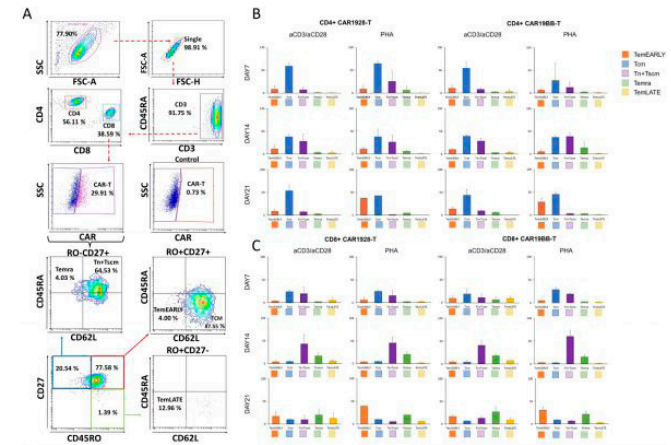
Kaynaklar

- Gulden, G., Sert, B., Teymur, T., Ay, Y., Tiryaki, N. N., Mishra, A. K., ... & Tastan, C. (2023). CAR-T Cells with Phytohemagglutinin (PHA) Provide Anti-Cancer Capacity with Better Proliferation, Rejuvenated Effector Memory, and Reduced Exhausted T Cell Frequencies. *Vaccines*, 11(2), 313.
- Sert, B., Gulden, G., Teymur, T., Ay, Y., Turan, R. D., Unaldi, O. M., ... & Tastan, C. (2023). Enhancing CAR-T cells: unleashing lasting impact potential with phytohemagglutinin activation in in vivo leukemia model. *Cancer Gene Therapy*, 1-10.
- Taştan, C., Kaňçağı, D. D., Turan, R. D., Yurtsever, B., Çakırsoy, D., Abanuz, S., ... & Ovalı, E. (2020). Preclinical assessment of efficacy and safety analysis of CAR-T cells (ISIKOK-19) targeting CD19-expressing B-cells for the first Turkish academic clinical trial with relapsed/refractory ALL and NHL patients. *Turkish Journal of Hematology*, 37(4), 234.

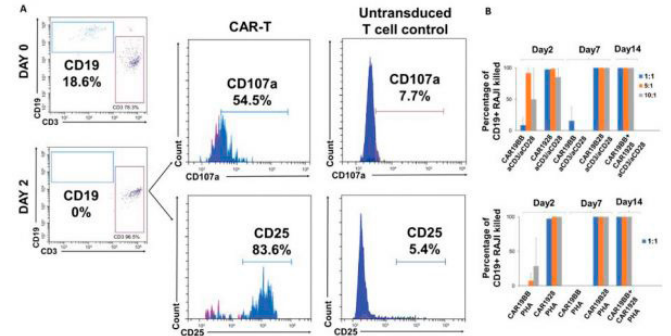
Deney tasarımının şematik modeli ve akış sitometri grafikleri



T hücre alt popülasyonları ve ikinci aktivasyon sonrası oranları



CAR-T hücrelerinin sitotoksikite kapasitesi.



Yeni İlaç ve Hücre Bazlı Bağışıklık Tedavileri

SS-04

Referans Numarası: 72

ONKOLİTİK MYXOMA VİRÜSLERİNİN MULTİPL MYELOMDA PROTEOZOM SİSTEMİ ETKİLERİ P62 DÜZEYİ

Alpay Yesilaltay¹, Dilek Muz², Berna Erdal³

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İstanbul Hastanesi

²Namık Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Bilim Dalı

³Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Multipl Myelomda antimyelom etkinliği bilinen bir onkolitik virüs olan Myxomavirüslerin (MYXV), son yıllarda artarak kanser patogenezinde öne çıkan Endoplazmik retikulum stresi, Proteozom sistemi ve Otofajideki etkileriyle bu yolların virüsün antimyelom etkinliğine katkılarını araştırmayı amaçladık. MYXV sadece tavşan spesifik bir patojendir ve Avrupa kökenli tavşanlarda mikzomatozis olarak adlandırılan ölümcül bir hastalığa neden olurken, insanlarda herhangi bir enfeksiyon oluşturmadığı kabul edilir.

Materyal Metod: Onkolitik virüs olarak Myxomavirüsleri ticari insan (U-266) ve Fare (M-315) hücre hatlarında antimyelom etkinliğini değerlendirmek amacı ile p 62 düzeylerini ELIZA yöntemiyle virüsün farklı dozlarında inceledik. Bu çalışmada insan kökenli U266 ve fare kökenli MOPC-315 hücre hatları kullanıldı. Virüs üretimi ve titrasyonu amacıyla Verohücre hattı kullanıldı. MYXV, ABD Güney Carolina Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanser İmmünolojisi bölümünden temin edildi. Canlılık tayininde Tripkan blue boyama ve WST-1 testleri uygulandı. İnsan sequestosome-1 (p62) protein tespiti amacıyla ticari ELISA kiti kullanıldı p62 proteini renk değişimi absorpsiyon 450 nm'de ölçüldü. Veri girişi ve analizlerinde SPSS istatistik paket programı kullanıldı. Grup karşılaştırmalarında üç ya da daha fazla grup için Kruskal Wallis varyans analizi testi kullanıldı.

Bulgular: MYXV enfekte U266 ve MOPC-315 hücrelerinde virüsün hücre içi replikasyonu ve hücre canlılığına etkisini değerlendirmek için WST-1 test sonuçları değerlendirildi. Tüm deneylerde 5 moi ve 10 moi virüs oranları ve inkübasyon sürelerinin 48. ve 72. saatlerdeki değerleri virüsün hücreler üzerinde canlılığını düşürdüğü göstermektedir. P62 seviyeleri hem U266 hemde MOPC hücrelerindeki deneylerde protein seviyesinin hücre kontrol ve rapamycine göre anlamlı yüksek bulundu. (Şekil1)

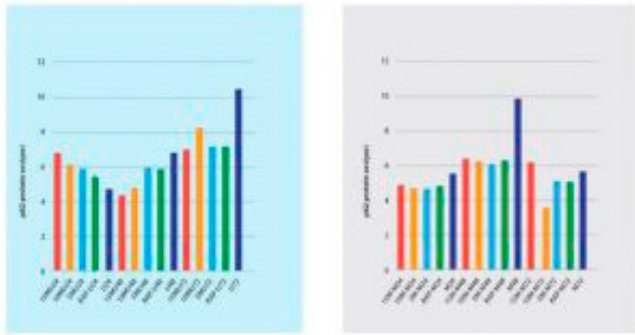
Tartışma: Proteozom sistemi vücutta otofaji ile birlikte çalışan ve vücudun adeta çöp öğütücü sistemidir. Proteozom sistemi birbirine bağlı sarmal şeklinde sirküler yapıya elastaz enzimlerini içeren bir sistemdir. Her hücrede bulunması hücrenin kendi yaşamını devamında kendisine zarar verecek moleküllerin uzaklaştırılması açısından önemlidir. Otofaji yetersiz kalırsa ya da ortadan kaldıramayacak kadar büyük protein parçaları ile karşılaşır proteozom sisteminin ubiquitin adı verilen işaretleyicileri yolu ile bu maddeler işaretlenerek yok edilmek üzere proteozom sistemine gönderilir. Bu iki sistemin dışında otofaji ve proteozom sistemi ile birlikte çalışan diğer bir yolak ise "Endoplazmik retikulumdur". Burada proteinler sentez edildikten sonra proteinlerin orijinal 3 boyutlu yapıları bozuk ve bu 3 boyutlu yapıları evrilmeleri sırasında oluşan hatalı katlanmış proteinler ER Stresi adı verilen bir sürece girer. Böylece hatalı katlanmış proteinler ya otofajik sürece alınır ya da proteinin büyüklüğüne göre proteozom sistemine alınarak yok edilir. (Şekil 2). Bu üç yolağın birlikte çalışmasında en önemli protein p62 dir. P 62 nin artması bu 3 sistemin çalıştığını ve hücrenin aslında antikanser etkisini gösterir. MM da ve diğer tüm kanser biyolojisinde sağlam hücre kendini malign hücreye çevirecek tüm etkenlere sinyal proteinlerine ve transkripsiyon faktörlerine karşı bu üçlü sistemi kullanır. Böylelikle hücre hayatta kalmaya devam edebilir. Dolayısıyla bu 3 sistemin birlikte çalıştığını ve dolaylı olarak antimeyelom etkinliği göstermedeki parametre artan p 62 düzeyidir.

Sonuç: MYXV antimeyelom olarak diğer onkolitik virüslere göre öne çıkmakta ancak myeloma karşı mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Özellikle erken dönemde artan p62 orta çıkması erken dönem myelomda bu ER yolağı, proteozom sistemi ve otofajinin aktif olduğunu gösterdi. Klinikte kullanım şansı olabilecek MYXV için öncelikle deney hayvanları çalışmaları ile antimeyelom etkinlikleri değerlendirmesi hedeflendi.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom ,ER stresi, proteozom sistemi otofaji, Mixomavirüs

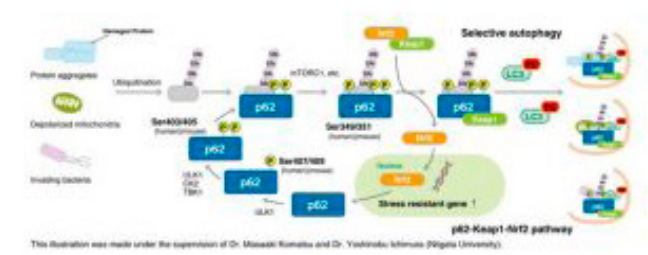
Kaynaklar

1. Guse, K, 2011. "Oncolytic vaccinia virus for the treatment of cancer", Expert Opinion on Biological, Therapy, 11(5), 595–608.
2. eon Jung Kim Ubiquitin-proteasome system as a target for anticancer treatment-an update PMID: 37541992 DOI: 10.1007/s12272-023-01455-0 Archives of pharmacol research
3. Autophagic Regulation of p62 is Critical for Cancer Therapy Journals IJMS Volume 19 Issue 5 10.3390/ijms19051405 international journal of molecular sciences
4. Bowen Qing 1 Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and multidrug-resistant cancers: hope or frustration Front. Pharmacol., 18 September 2023 Sec. Pharmacology of Anti-Cancer Drugs Volume 14 - 2023 | https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1273987
5. Wei Jing Liu p62 links the autophagy pathway and the ubiquitin-proteasome system upon ubiquitinated protein degradation Liu et al. Cellular & Molecular Biology Letters (2016) 21:29 DOI 10.1186/s11658-016-0031-
6. p62 condensates are a hub for proteasome-mediated protein turnover in the nucleus September 7, 2021 118 (37) e2113647118 https://doi.org/10.1073/pnas.2113647118 PNAS
7. Ameisen, J.C. On the origin, evolution, and nature of programmed cell death: A timeline of four billion years. Cell Death Differ. 2002, 9, 367–393. [CrossRef] [PubMed]
8. Lorin, S.; Hamai, A.; Mehrpour, M.; Codogno, P. Autophagy regulation and its role in cancer. Semin. Cancer Biol. 2013, 23, 361–379. [CrossRef] [PubMed]



Şekil 2: MYXV enfekte U 266 ve MOPC-315 hücrelerindeki p62 ELISA sonuçları. M: moi, RAP: Rapamisin grubu, U: U266, M: MOPC-315, 24: 24 saat, 48: 48 saat, 72: 72 saati ifade eder.

Şekil 2. MYXV enfekte U 266 ve MOPC-315 hücrelerindeki p62 ELISA sonuçları. M: moi, RAP: Rapamisin grubu, U: U266, M: MOPC-315, 24: 24 saat, 48: 48 saat, 72: 72 saati ifade eder.



Şekil 1. Proteozom Sistemi Endoplazmik retikulum ve Otofaji birlikteliği Published by Tomohiro Nakajo on Jan 9, 2018 10:24:11 AM

Yeni İlaç ve Hücre Bazlı Bağışıklık Tedavileri

SS-05

Referans Numarası: 129

HKHT SONRASI GÖRÜLEBİLEN BKV'E BAĞLI HEMORAJİK SİSTİT İÇİN UMUT VERİCİ BİR TEDAVİ:VİRÜS SPESİFİK T HÜCRESİ TEDAVİSİ

Nur İlayda Genc¹, Sıdar Çopur¹, Zehra Sarier², Hakan Kalyon², Taner Tan², Ercüment Ovalı³, Sinem Civriz Bozdağ²

¹Koç Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Acıbadem Labcell, Kök Hücre Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Giriş: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) birçok hematolojik malignite, metabolik hastalık ve immün yetmezlik sendromunun tedavisinde küratif bir yöntem olmakla beraber hem erken hem de geç dönem komplikasyonlar hastanın uzun dönem mortalite ve morbiditesini belirler. Enfeksiyöz etkenler bu komplikasyonların başında gelmekle birlikte gelişen mortalitenin yaklaşık %11'inden sorumlu tutulmaktadır(1). HKHT sonrasında hastaların takibinde %25-75 arası oranda BK virüsü izlenmekle birlikte bu hastaların sadece %40'ında hemorajik sistit gelişimi bildirilmiştir(2). Siklofosamid, busulfan veya etoposid gibi hazırlık rejimlerinin BK virüsüne için temel etken olduğu düşünülmektedir(3). Bu vaka sunumunda HKHT sonrasında tüm konvansiyonel tedavilere dirençli BK virüs-ilişkili hemorajik sistit vakasında virüs-spesifik T-hücre tedavisinin etkili kullanımını anlatmak istemekteyiz.

Vaka: 62 yaşında kadın hasta B-lenfoblastik lenfoma tanısı ile GMALL protokolü sonrasında beş yıl tam remisyondan kompleks karyotipin eşlik ettiği Tp53 pozitif, sekonder AML tanısı almıştır. Hastaya 1. Tam hematolojik remisyonda 9/10 HLA uyumlu akraba dışı erkek vericiden allojeneik HKHT yapıldı. GvHH profilaksisi posttransplant siklofosamid, siklosporin ve Mikofenolat mofetil ile yapıldı. Nakil sonrası 28. Gün kontrolünde tam verici tipi kimerik tablo ile hematolojik ve sitogenetik remisyondan elde edilen hastada yüksek risk nedeni ile siklosporin dozunun hızla azaltılması planlandı. Ancak akut GvHH gelişmesi üzerine tedavisi-ne steroid eklendi(1mg/kg/gün). Kısa süre sonra hastada makroskopik hematüri, dizüri ve özellikle idrar yaparken artan yanıcı tarzda suprapubik ağrı şikayeti oluştu. İdrardan PCR ile bakılan BK virüs kopya sayısı yüksek, 575200477kopya/mL, saptandı. BK-virüs ilişkili grade 3 hemorajik sistit tanısı ile takiplerinde iki defa intravezikal sidofovir ve 4 kez probenesid eşliğinde intravenöz sidofovir(5mg/kg/hafta) uygulandı ancak hem aynt elde edilemedi hem de sidofovir tedavisi altında akut anterior üveit tablosu gözlemlendi. Bu durumun sidofovir ile ilişkilendirilmesi üzerine sidofovir tedavisi kesildi. Ardından leflunomid(20mg/gün), intravenöz immunoglobulin ve 20 seans hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmakla birlikte yine klinik ve virolojik yanıt elde edilemedi. GvHH kontrol altına alınan hastada immunsupresif tedaviler azaltıldı. Takiplerinde intravezikal hematom oluşumu nedeniyle sistoskopik işlem ve üç doz intravezikal hyaluronik asit uygulandı(1x120mg/hafta) Ancak bu tedavilere yanıt alınamayarak nakil sonrası 5 ay boyunca hematüri devam eden ve bu nedenle sık eritrosit süspansiyonu transfüzyonu ihtiyacı olan hasta multivirüs spesifik T-hücre tedavisi klinik çalışmasına dahil edildi. Birinci doz sonrası kısmi yanıt elde edilen hastada 10.gün tekrarlanan 2 .doz ile tam yanıt ulaşıldı.Tedavinin 12. Gününde makroskopik hematüri düzelen ve BK virüs titresinde anlamlı düşüş (557 kopya/ml) saptanan hasta birinci ayında tam yanıtla izlenmektedir.

Sonuç: HKHT sonrası gelişen BK-virüs ilişkili hemorajik sistit tedavisinde immünsupresif ajanların azaltılması ilk aşamada önerilmekle birlikte ikinci aşama tedaviler açısından konsensus bulunmaz; seçenekler arasında intravenöz immünoglobulin, sidofovir, leflunomid ve hiperbarik oksijen

tedavisi bulunmaktadır (4). Virüs-spesifik T-hücre tedavisi başta immün-supresif hastalar olmak üzere farklı hasta gruplarında Sitomegalovirüs ve BK virüs başta olmak üzere çeşitli viral enfeksiyonların tedavisinde başarılı sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (5,6). Vaka sunumumuz konvansiyonel tedavilere dirençli BK virüs-ilişkili hemorajik sistit vakasında nadir görülen yan etki olan cidofovir ilişkili üveit tablosu yaşayan bir hastada virüs-spesifik T-hücrelerinin güvenli ve etkin bir terapötik opsiyon olduğunu göstermesi açısından klinik öneme sahip bir vakadır.

Anahtar kelimeler: BK polyomavirüs, hemorajik sistit, Virüs spesifik T hücre tedavisi

Kaynaklar

1. Kaeuferle T, Krauss R, Blaeschke F, Willier S, Feuchtinger T. Strategies of adoptive T-cell transfer to treat refractory viral infections post allogeneic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol*. 2019;12:13–23
2. Schneidewind L, Neumann T. Comparison of intravenous or intravesical cidofovir in the treatment of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis following adult allogeneic stem cell transplantation-A systematic review. *Transpl Infect Dis*. 2018;20:12914–12933.
3. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, Koskenvuo M, Pegoraro A, Einsele H, Cordonnier C, Hirsch HH. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:12–21
4. Mohammadi Najafabadi M, Soleimani M, Ahmadvand M, Soufi Zomorrod M, Mousavi SA. Treatment protocols for BK virus associated hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Blood Res*. 2020 Oct 15;10(5):217–230
5. Papadopoulou A, Gerdemann U, Katari UL, Tzannou I, Liu H, Martinez C, Leung K, Carrum G, Gee AP, Vera JF, Krance RA, Brenner MK, Rooney CM, Heslop HE, Leen AM. Activity of broad-spectrum T cells as treatment for AdV, EBV, CMV, BKV, and HHV6 infections after HSCT. *Sci Transl Med*. 2014 Jun 25;6(242):242ra83
6. Shafat MS, Mehra V, Peggs KS, Roddie C. Cellular Therapeutic Approaches to Cytomegalovirus Infection Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2020 Jul 31;11:1694

■ Akut Lösemi

SS-07 Referans Numarası: 23

BUSULFAN DOZUNUN AZALTILMASI ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE BAŞARIYI ETKİLER Mİ?

Gülcan Kökcü¹, Hakan Akbulut¹, Merve Aydoğan¹, Özlem Kılıç¹, Tuğba Şen¹, Atilla Halil Elhan², Güldane Cengiz Seval¹, Pervin Topçuoğlu¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

Giriş: Myeloablative rejimlere uygun olmayan hastalarda fludarabin ile birlikte busulfan iki gün kullanmanın, dört gün kullanımına göre daha iyi OS ve NRM ile sonuçlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur ancak üç ile dört gün kullanımı arasında fark bulunamamıştır [1]. Siklofosfamid ile birlikte busulfan 3,2 mg/kg/gün üç veya dört gün kullanmanın karşılaştırıldığı yeterli veri yoktur. Çalışmamızda AML hastalarında siklofosfamid ile busulfan üç veya dört gün kullanmanın etkinliğini ve yan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Method: Merkezimizde Ocak 2019-Aralık 2023 arasında ELN 2022 önerilerine göre AML ya da MDS/AML tanısı nedeniyle birinci allojenik kök hücre naklini siklofosfamid (50 mg/kg 2 gün) ve busulfan 3,2 mg/kg/gün üç gün [CY-BU(3)] veya dört gün [CY-BU(4)] protokolü ile yapılan hastaların verileri, hastane bilgi işletim sistemi ve arşivden geriye dönük incelendi. Naklin yapıldığı günden üçüncü ay yanıt değerlendirmesi yapıldı kadar olan erken dönem verileri kaydedildi. İkinci nakli olanlar ve henüz naklinin üçüncü ayını tamamlamayanlar dışlandı. Hastaların demografik özellikleri, ELN 2022'ye göre risk sınıflaması ve tedavi yanıt durumları[2], FLT-3 ve NPM-1 durumları, hastalık risk indeksi (DRI), verici uyumu, komorbidite indeksi (HCT-CI), MRD, GVHD profilaksisi, CD34 sayısı, mukozit ve ishal süre ve şiddeti, enfeksiyöz ve nakil ilişkili komplikasyonlar, hastanede yatış süresi kaydedildi. Takiplerinde 1. ve 3.ay ELN 2022 ye göre yanıt, MRD, kimerizm, kemik iliği selülerite, GVHD, relaps ve mortalite incelendi.

Tanımlayıcı istatistik olarak ortanca ile çeyrekler arası dağılım genişliği ve sıklık ile yüzde kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki fark Ki kare testi ya da Fisher'in Kesin ki kare testi ile incelenirken, normal dağılmayan sürekli değişkenler ve sıralanabilir değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar: CY-BU(3) grubunda 12, CY-BU(4) 18 olmak üzere toplam 30 hasta, naklinden 3.ay yanıt değerlendirmesi yapıldı kadar medyan 93,5 gün incelendi. CY-BU(3) grubunda yaş medyan 51,5, CY-BU(4) grubunda 33,5 (sırayla IQR 10, IQR 18, p:0,001) saptandı. Nakil öncesi FLT-3 ITD ve TKD, NPM-1, ELN 2022'ye göre yanıt durumları ve risk skorlamaları, MRD pozitifliği veya refrakterlik, DRI, HCT-CI, donör tipi, GVHD profilaksileri, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. CD34 sayıları (p:0,005) ve defibrotid profilaksisinde(p:0,03) fark saptandı (Tablo 1). 1, 2 ve 3.ay yanıt ve kimerizmler incelendiğinde CY-BU(3) grubunda 2.ay ayrılmamış hücre ve 3.ay T hücre kimerizmi CY-BU(4) grubuna göre daha düşük saptandı (sırasıyla 96 (IQR 13,75) vs 98 (IQR 4) p:0,03 ve 90 (IQR 82) vs 97 (IQR 8,5) p:0,015). ELN kriterleri, MRD pozitifliği, relaps ve mortalite arasında fark saptanmadı (Tablo 2). Yan etkiler karşılaştırıldığında ise mukozit, ishal, FEN, bakteriyemi, bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon, TMA, akut GVHD açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken hastane yatışı CY-BU(3) grubunda daha uzun saptandı [29 (IQR 11,5) vs 22 (IQR 3,75) p:0,004] (Tablo 3).

Tartışma: CY-BU(3) azaltılmış toksisiteli hazırlık rejimi olarak tanımlansa da çalışmamızda transplant ilişkili yan etkiler, yanıt, relaps ve ilk 3 ay içinde transplant ilişkili mortalite CY-BU(4) ile benzer saptandı. Hastane yatışının CY-BU(3) alan grupta daha uzun saptanması, hastaların daha yaşlı ve kırıl-gan olması ile ilişkilendirildi. İkinci ayda ve 3.ayda kimerizmin CY-BU(3) alan grupta daha düşük saptanması ilk 3 ay içinde nüks ilişkili gibi görün-mese de uzun dönemde graft kaybı açısından azaltılmış yoğunlukta ya da toksisitedeki rejimlerin dikkatle takip edilmesi gerektiğini düşündürmek-tedir. Çalışmamız erken dönem verilerini içeren pilot çalışma niteliğinde olup uzun dönem verilerinin analizi planlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: AML, Allojenik kök hücre nakli, siklofosfamid-busulfan, Cy-Bu, myeloablative

Kaynaklar

1. Devillier, R., et al., Dose of IV Busulfan in Reduced Toxicity Conditioning Regimen for Older and/or Frail Patients with AML or MDS. *Blood*, 2022. 140(Supplement 1): p. 2381-2382.
2. Döhner, H., et al., Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2022. 140(12): p. 1345-1377.
3. Spyridonidis, A., et al., Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. *Bone marrow transplantation*, 2020. 55(6): p. 1114-1125.

Tablo 1. Hasta Özellikleri

Özellikler	CY-BU(3) n:12	CY-BU(4) n:18	p
Yaş, medyan (IQR)	51,5 (10)	33,5 (18)	0,001**
Cinsiyet, erkek, n (%)	5 (%41,6)	10 (%55,5)	0,45
FLT-3, n (%)			
ITD	2 (%16,7)	3 (%16,7)	1
TKD	3 (%25)	1 (5,6)	0,27
NPM-1, n (%)	4 (%33,3)	1 (%5,6)	0,12
ELN 2022 yanıt durumları, n (%)			0,17
Transplant öncesi			
CR	5 (%41,7)	14 (%77,8)	
CRh	2 (%16,7)	2 (%11,1)	
CRi	3 (%25)	1 (%5,6)	
Refrakter hastalık	2 (%16,7)	1 (%5,6)	
MRD transplant öncesi, n (%)			0,55
Pozitif	4 (%36,4)	8 (%44,4)	
Refrakter hastalık	2 (%18,2)	1 (%5,6)	
ELN risk skorlaması, n (%)			1
İyi	2 (%16,7)	2 (%11,1)	
Orta	7 (58,3)	12 (%66,7)	
Yüksek	3 (%25)	4 (%22,2)	
DRI, n (%)			0,38
İyi	1 (%8,3)	0	
Orta	9 (%75)	15 (%83,3)	
Yüksek	1 (%8,3)	3 (%16,7)	
Çok yüksek	1 (%8,3)	0	
HCT-CI			0,26
0	9	16	
1	2	0	
3	1	2	
Donör, n (%)			0,15
MSD	8 (%66,7)	6 (%33,3)	
ADV 10/10	3 (%25)	5 (%27,8)	
ADV 9/10	0	5 (%27,8)	
Haploidentik	1 (%8,3)	2 (%11,1)	
GVHD profilaksisi, n (%)			0,09
ATG	1 (%8,3)	7 (%38,9)	
PT-CY	4 (%33,3)	4 (%22,2)	0,67
CSA-MTX	8 (%66,7)	12 (%66,7)	1
Takro- MMF	4 (%33,3)	6 (%33,3)	
Defibrotid profilaksisi, n (%)	1 (%8,3)	8 (%44,4)	0,03**
CD34 sayısı, 10 ⁶ /kg, medyan (IQR)	6,6 (1,22)	5,9 (1,18)	0,005**
Engrafman süresi, gün, medyan (IQR)			
Nötrofil	22,5 (5,25)	18 (5)	0,08
Trombosit	17 (9)	13 (9)	0,27

Tablo 2. Yanıt Değişkenleri ve Mortalite

Yanıt Değişkenleri ve Mortalite	CY-BU(3) n:12	CY-BU(4) n:18	p
1.ay ELN 2022 yanıt durumları, n (%)			0,24
CR	4 (%33,3)	9 (%50)	
CRh	1 (%8,3)	4 (%22,2)	
CRi	7 (%58,3)	4 (%22,2)	
Exitus	0	1 (%5,6)	
1.ay MRD, n (%)			0,55
Pozitif	3 (%25)	6 (%33,3)	
1.ay kemik iliği selülerite, medyan (IQR)	40 (30)	50 (40)	0,54
1.ay kimerizm, medyan (IQR)			
T hücre	90,5 (35,5)	94 (15)	0,15
Ayrılmamış	96,5 (5,75)	97 (6,5)	0,39
2.ay kimerizm, medyan (IQR)			
T hücre	92 (65)	96 (5)	0,16
Ayrılmamış	96 (13,75)	98 (4)	0,03**
3.ay ELN 2022 yanıt durumları, n (%)			0,36
CR	4 (%33,3)	6 (%33,3)	
CRh	1 (%8,3)	3 (16,7)	
CRi	5 (%41,7)	4 (%22,2)	
Relaps	1 (%8,3)	3 (%16,7)	
Transplant ilişkili mortalite	0	1	1
Toplam mortalite	1	2	1
3.ay MRD, n (%)			0,53
Pozitif	5 (%41,7)	3 (%16,7)	
3.ay kemik iliği selülerite, medyan (IQR)	50 (40)	50 (35)	0,69
3.ay kimerizm, medyan (IQR)			
T hücre	90 (82)	97 (8,5)	0,015**
Ayrılmamış	95 (47)	97 (2,5)	0,07

Tablo 3. Yan Etkiler

Yan Etkiler	CY-BU(3) n:12	CY-BU(4) n:18	p
Mukozit, n (%)	7 (%58,3)	15 (%83,3)	0,21
Mukozit süresi, gün, medyan (IQR)	10 (7)	7 (7)	0,58
İshal, n (%)	7 (%58,3)	11 (%61,1)	0,87
İshal süresi, gün, medyan (IQR)	7 (15)	3,5 (7,7)	0,28
FEN, n (%)	12 (%100)	16 (%88,9)	0,50
Bakteriyemi, n (%)	5 (%41,7)	5 (%27,8)	0,42
Pnömoni, n (%)	4 (%33,3)	3 (%16,7)	0,37
Fungal enfeksiyon, n (%)	3 (%25)	3 (%16,7)	0,66
Enfeksiyon, bakteriyel (herhangi), n (%)	7 (%58,3)	11 (%61,1)	0,87
CMV, n (%)	7 (%58,3)	14 (%77,8)	0,25
Covid 19, n (%)	2 (%16,7)	3 (%16,7)	1
TMA, n (%)	2 (%16,7)	1 (%5,6)	0,54

■ Myelodisplastik Sendromlar

SS-08

Referans Numarası: 108

HİPERPROLİFERATİF HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA ETKİLİ HAZIRLAMA REJİMİ: DESİTABİN, FLUDARABİN, BUSULFAN

Gülcan Kökcü¹, Merve Aydoğan¹, Merve Yüksel¹, Güldane Cengiz Seval¹, Pervin Topçuoğlu¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Desitabin, DNA metilasyonunu inhibe edebilen ve kanser hücrelerinin farklılaşmasını ve apoptozunu destekleyebilen bir deoksitidin analogudur[1]. Myelodisplastik sendrom (MDS) hastalarında siklofosamid-busulfan hazırlama rejimine desitabin eklenmesi ile daha iyi hastalıklı ve toplam sağ kalım elde edilen veriler mevcuttur[2]. MDS ve MDS/MPN grubunda yapılan bir çalışmada da desitabin kullanılan bir hazırlık rejimi ile düşük relaps oranları ve düşük GVHD ve başarılı bir sağ kalım sağlanmıştır [3]. Biz de kliniğimizde hiperproliferatif seyirli hastalıklarda hazırlık rejiminde desitabin kullandığımız 5 hastayı derlemeyi amaçladık.

Hastalar ve Metot: Mayıs 2023-Aralık 2023 arası allojenik periferik kök hücre nakil hazırlık rejimlerinde desitabin kullanılan 2 MDS, 2 MDS/MPN ve 1 KMML tanılı toplam 5 hastanın verileri hastane bilgi yönetim sistemi ve arşivinden geriye dönük incelendi. Hazırlık rejimi desitabin 20 mg/m² (-9,-8,-7,-6,-5), fludarabin 30 mg/m² (-6,-5,-4), busulfan 3,2 mg/kg (-9,-8,-7), siklofosamid 40 mg/m² (-3,-2), sitarabin 2g/m² (-9,-8,-7) şeklinde uygulandı [3]. İki hastaya tam uyumlu kardeşinden nakil yapıldı ve immunsupresif olarak takrolimus 0,03 mg/kg/gün ve metotreksat 15 mg/m² +1.gün ve 10 mg/m² +3 ve +6.günlerde verildi. Üç hastaya haploidentik nakil yapılmış olup posttransplant siklofosamid 50 mg/kg/gün +3. ve +4.günlerde uygulandı ve beraberinde ve takrolimus 0,03 mg/kg/gün ve mikofenolat mofetil 2x1000 mg uygulandı. Hastaların yatış süreleri, engrafman zamanları, transplant ilişkili enfeksiyon ve komplikasyonları, yanıtları, akut ve kronik GVHD'leri, takip süreleri ve varsa nüks durumu kaydedildi.

Sonuç: 5 hastanın tanısı, demografik özellikleri, yeni nesil dizilemede saptanan mutasyonları ve varyant allel frekansları, hastalık risk sınıflamaları, önceki aldığı tedaviler Tablo 1'de verilmiştir. Ortanca 167 (min. 68, max. 247) gün izlenen hastaların donör bilgileri, kullanılan immunsupresifler, komplikasyonları, engrafman süreleri, yatış ve takip süreleri, GVHD ve yanıt durumları Tablo 2'de verilmiştir.

Halen takip edilmekte olan hastaların tümü hayatta olup, 3'ü (%60) takip süreleri boyunca remisyonda izlendi, 1 hasta (%20) refrakter seyretmiş olup 1 hastada da (%20) 121.günde nüks görüldü.

Tartışma: Desitabin ile kombine olarak myeloablatif hazırlama rejimi kullandığımız vaka serimizde, transplant ilişkili mortalite görülmeden n:3 hastada (%60) remisyona sağlanmıştır. Nüks eden hastanın da M-IPSS skorunun çok yüksek olması, hastalık risk faktörlerinin en önemli belirleyicilerden biri olduğunu göstermektedir.

Transplant ilişkili mortaliteyi artırmadan hastalıklı sağ kalımı uzatacak en iyi hazırlama rejimi arayışının devam ettiği günümüzde desitabin; özellikle yüksek riskli ve kötü prognostik özelliklere sahip, transfüzyon bağımlı, DSÖ ya da ICC sınıflandırmasında 'NOS' yani sınıflandırılmayan kategorilerde yer alan hiperproliferatif hastalıklarda myeloablatif rejimlere eklenebilecek etkin bir ajandır. Sınırlı sayıda hasta grubundan elde edilen sonuçların geçerliliği, daha çok sayıda hastanın yer aldığı prospektif çalışmalarla kanıtlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Desitabin, myeloablatif rejim, hiperproliferatif kemik iliği, MDS/MPN

Kaynaklar

- Scandura, J.M., et al., Phase 1 study of epigenetic priming with decitabine prior to standard induction chemotherapy for patients with AML. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2011. 118(6): p. 1472-1480.
- Zhang, R., et al., Comparative analysis of Decitabine intensified BUCY2 and BUCY2 conditioning regimen for high-risk MDS patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation, 2022. 57(7): p. 1063-1071.
- Cao, Y.-G., et al., Conditioning regimen of 5-day decitabine administration for allogeneic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative neoplasms. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 2020. 26(2): p. 285-291.

Tablo 1

Özellikler	Vaka 1	Vaka 2	Vaka 3	Vaka 4	Vaka 5
Yaş, cinsiyet	60, K	49, E	50, E	59, K	53, K
HCT-CI	0	2	2 (ulser)	0	0
Tam	MDS	MDS/MPN	MDS/MPN	MDS	KMML
NGS (VAF)	Negatif	DNMT3A (N2,56) NOTCH1 (N1,24)	RUNX1 (N17) UZAF1 (N44) NF1 (N60,95) TET2 (N60,74) CHECK2 (N63,01) BCR (N15)	ASXL1 (N45) SETBP1 (N49)	ASXL1 (N31) RUNX1 (N36)
R-IPSS	High	Low	High	High	CPSS-Mol: High
M-IPSS	Moderate high	Moderate low	Very high	Moderate high	Azasitidin
Önceki tedaviler	Eritropoetin Danaazol	Eritropoetin Danaazol YHG	Hidroksilüre Peg-interferon Azasitidin	Eritropoetin Metil prednizolon G-CSF	Azasitidin

Tablo 2

Özellikler	Vaka 1	Vaka 2	Vaka 3	Vaka 4	Vaka 5
Cinsiyet uyumu	E→K BRh(-)→BRh(+)	E→E ORh(+)->ARh(+)	E→E ARh(-)→BRh(+)	E→K ORh(+)->ARh(+)	E→K BRh(+)->BRh(+)
Kan grubu	CD 34 10,63x10 ⁹ /kg	CD34 8,89x10 ⁹ /kg	CD 34 7,79x10 ⁹ /kg	CD34 6,35x10 ⁹ /kg	CD34 8,34x10 ⁹ /kg
CD 34 sayısı					
Dönör	Tam uyumlu kardeş	Tam uyumlu kardeş	Haploidentik	Haploidentik	Haploidentik
İmmünespresif	Takro-Mtx	Takro-Mtx	PT-CY Takro-MMF	PT-CY Takro-MMF	PT-CY Takro-MMF
Enfeksiyöz komplikasyon	FEN	FEN Fungal pnömoni Tiflit	FEN Bakteriyemi Pnömoni Fungal pnömoni Tiflit Nokardia	FEN	FEN
Engraftman					
Nötrofil	+21	+15	+32	+30	+26
Trombosit	+13	Olmadı	+38	+27	+19
Komplikasyon	-	ABY TMA	-	-	-
GVHD (akut) (grade)	+200 cilt (g3)	+35 cilt (g2)	+38 cilt (g2) +38 gis (g1) +138 gis (g4)	+25 gis (g1)	-
GVHD (kronik)	Sınırlı sklerodermoid cilt Oral mukozit	-	-	-	-
Yanıt	Remisyon	Refrakter, graft yetmezliği	Nüks (+121)	Remisyon	Remisyon
Viral enfeksiyon	-	CMV	CMV	CMV	CMV
Yaşam süresi, gün	24	51	49	34	38
Takip süresi, gün	247	226	167	115	68

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-09

Referans Numarası: 99

PULMONER GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI OLGULARININ MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM İLE İZLEM SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Emine Merve Savaş¹, Nurdan Köktürk², Şeyma Yıldız¹, Münevver İrem Kök¹, Zeynep Arzu Yeğin¹, Gonca Erbaş³, Özlem Güzel Tunçcan⁴, Aysun Sarier¹, Zübeyde Nur Özkurt¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Allojeneik kök hücre nakli sonrası mortalite üzerine etkili en önemli faktörlerden biri graft versus host hastalığıdır (GVHH). Profilaksi ve tedavi stratejilerinin son yıllarda gelişmesi ile GVHH ilişkili sağkalım oranlarında artış görülmekle birlikte özellikle uzun dönemde ortaya çıkan, kronik GVHH'nin pulmoner paterni olan bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) tanıdaki gecikme ve tedavi yanıt oranlarının düşük olması nedeni ile halen nakil sonrası önemli bir mortalite nedenidir. Bu çalışmada kök hücre nakli sonrası BOS gelişen vakaların uzun dönem sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2003-2023 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi erişkin kök hücre nakil kliniğinde allojeneik kök hücre yapılmış 678 hastanın verileri geriye yönelik incelendi. Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 2014 kriterleri göz önüne alınarak, multidisipliner GVHH konseyinde BOS tanısı konulmuş, sistemik tedavi gerektiren ve skorlama sistemine göre en az skor 2 (orta ve ileri evre BOS) olarak sınıflandırılmış 28 hasta [ortanca yaş: 26 (21-51), erkek/kadın 19(%57.9) /9(%32.1)] çalışmaya dahil edildi. Tüm grupta orta ve ileri evre BOS kümülatif insidansı %4.1 olarak hesaplandı. Hasta ve nakil özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Bulgular: 17 (%60.7) hastaya myeloablative rejim kullanılarak nakil yapılmıştı. 20 (%71.4) hastada hazırlama rejimi sırasında TBI kullanımı öyküsü mevcuttu. 21 (%75) hastada BOS gelişimi öncesi en az bir kez bakteriyel pnömoni, 10 (%35.7) hastada ise fungal pnömoni öyküsü mevcuttu. 7 (%25) hastada nakil öncesi pulmoner komorbidite, 9 (%32.1) hastada ise sigara kullanımı öyküsü mevcuttu. 21 (%75) hastada eşlik eden bir kronik GVHH bulgusu vardı, en sık sklerotik cilt GVHH (%46.4) ikinci sıklıkta ise hepatik GVHH (%17.9) eşlik ediyordu. Nakil sonrası BOS gelişimine kadar geçen süre median 20.9 ay (11.2-45.9), BOS gelişimi sonrası median takip süresi median 23.3 (8.3-73.4) ay, nakil sonrası toplam takip süresi median 69.1 (28.5-108.7) aydı. Nakil sonrası toplam sağkalım hızı 48.ayda %73.8 (57.2-90.4), 96.ayda %46.6 (26.3-66.9) iken BOS gelişimi sonrası toplam sağkalım hızı 48.ayda %49.2 (28.5-69.9) 96.ayda %29.2 (7.5-50.9) olarak hesaplandı. Sağkalıma etki eden faktörler incelendiğinde lokalize GVHH (oral+oküler) ve sklerotik cilt GVHH'de daha iyi olmak üzere başka bir kronik GVHH'nin BOS'a eşlik ettiği hastalarda izole pulmoner GVHH olanlara göre sağkalımın daha iyi olduğu gösterildi (p=0.021) (Şekil 1). BOS tedavisi için 11 (%39.3) hasta bir basamak, 6 (%21.4) hasta iki basamak, 5 (%17.9) hasta 3 basamak 6 (%21.4) hasta ise 4 veya daha fazla basamak tedavi aldı. Birinci basamakta metilprednizolon BOS tedavisinde en sık kullanılan ajan (26 hasta %92.9) iken herhangi bir tedavi basamağında 14 (%50) hastaya ibuprofen, 8 (%28.6) hastaya ekstrasporoporel fotoferez, 6 (%21.4) hastaya Ruksolutinib, 5 (%17.8) hastaya mezenkimal kök hücre 4 (%14.3) hastaya İmatinib tedavileri uygulandı. Pulmoner GVHH'li hastalar arasında tüm tedavi basamaklarında en az kısmi yanıt sağlanabilmesi %35.7 olarak hesaplandı.

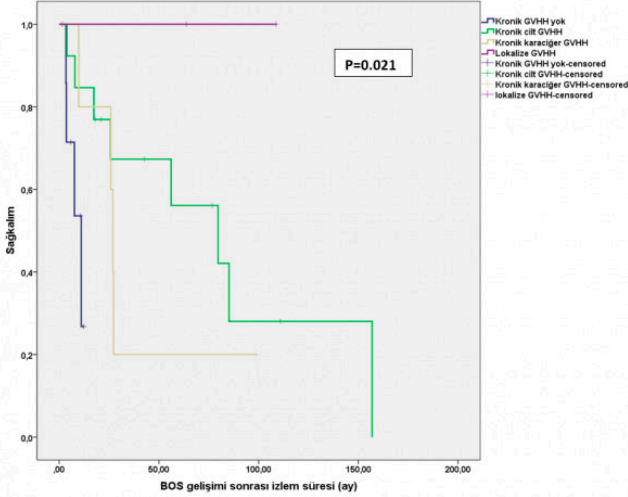
Sonuç: Bronşiolitis obliterans sendromu sıklıkla diğer kronik GVHH bulgularıyla birlikte seyreden ve nakil sonrası geç dönemde ortaya çıkan önemli bir mortalite nedenidir. Diğer kronik GVHH'nin eşlik ettiği BOS olgularında izole BOS olgularına göre sağkalımın daha iyi olması erken dönem tedavi başlanması ile ilişkili olabilir. Kronik GVHH hastalarında sık aralıklarla pulmoner fonksiyonlar değerlendirilmelidir. Allojeneik kök hücre nakil hastaları geç dönem komplikasyonlar açısından nakil sonrası uzun dönemde de deneyimli nakil merkezleri tarafından ve multidisipliner yaklaşımlar ile yakın takip edilmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: Bronşiolitis obliterans, Pulmoner GVHH, Kronik GVHH

Kaynaklar

- 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., Kerr, H., Stratton, P., Duarte, R. F., McDonald, G. B., Inamoto, Y., Vigorito, A., Arai, S., Datile, M. B., Jacobsohn, D., Heller, T., ... Flowers, M. E. (2015). 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. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 21(3), 389-401.e1.
- Hakim A, Cooke KR, Pavletic SZ, Khalid M, Williams KM, Hashmi SK. Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally. Bone Marrow Transplant. 2019;54(3):383-392. doi:10.1038/s41409-018-0266-6
- Kanagasundram S, Amini F. Late Complications of Allogeneic Stem Cells Transplantation in Leukaemia. Tissue Eng Regen Med. 2018;16(1):1-9. Published 2018 Sep 6. doi:10.1007/s13770-018-0157-3
- Bergeron A, Cheng GS. Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Other Late Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clin Chest Med. 2017;38(4):607-621. doi:10.1016/j.ccm.2017.07.003

Şekil 1: BOS Gelişimi Sonrası Sağkalım



Şekil 1. BOS Gelişimi Sonrası Sağkalım

Tablo 1: Hasta ve Nakil Özellikleri

Yaş (yıl) [ortanca (aralık)]	26(21-51)
Cinsiyet (erkek/kadın) [n (%)]	19 (57.9)/9(32.1)
Tanı [n(%)]	
AML	14(50)
ALL	8 (28.6)
NHL	3 (10.7)
MDS	2 (7.1)
Talasemi	1 (3.6)
Donör Tipi [n (%)]	
MRD	21 (75)
MUD	2(7.1)
MMUD	4(14.3)
Haploidentik	1(3.6)
Hazırlık rejimi [n (%)]	
Miyeloablative	17 (60.7)
Azaltılmış yoğunluk/Miyeloablative olmayan	11 (39.3)
Ürün CD34 ⁺ hücre sayısı (10 ⁶ /kg) [ortanca (aralık)]	4 (3.7-5)
GvHH profilaksisi 1 [n(%)]	
CSA+MTX	17 (60.7)
CSA+MMF	11 (39.3)
GvHH profilaksisi 2 [n(%)]	
ATG	2 (7.1)
PTCy	1(3.6)
Akut GvHH [n(%)]	19 (67.8)
Relaps [n (%)]	2 (7.1)
Genel sağkalım (OS) (ay) [ortanca (aralık)]	90.9 (48.4-133.5)

Kök Hücre Vericisi

SS-12

Referans Numarası: 46

9/10 VE 10/10 HLA UYUMLU AKRABA DIŞI ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN KARŞILAŞTIRILMASI; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Elif Aksoy¹, Tarık Onur Tiryaki², Fehmi Hindilerden¹, Sevgi Kalayoglu Beşşik², Deniz Sargın², Fatma Oğuz³, Meliha Nalçacı², İpek Yönel Hindilerden²¹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği²İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı³İstanbul Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

Amaç: Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN); hematolojik malignitelerde, malign olmayan bazı kemik iliği hastalıklarında ve doğumsal metabolizma hastalıklarında küratif bir tedavi yöntemidir. HLA tam uyumlu kardeş verici en ideal seçenek olmasına rağmen olguların sadece 1/3'ünde bulunabilmektedir. Akraba dışı vericiden yapılan nakillerin başarısı alıcı yaş ve komorbiditeleri, verici/alıcı arasındaki CMV uyumu ve HLA uyumunun derecesi gibi faktörlerden etkilenmektedir. Verici ve alıcı arasında HLA uyumsuzluk derecesinin artması, graft yetersizliği, graft versus host hastalığı (GVHH) ve mortalite riskini arttırmaktadır. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Erişkin Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde akraba dışı vericiden AHKHN yapılmış toplam 77 olguda HLA uyumunun; nakil sonrasında klinik özellikler üzerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Nisan 2003 ile Aralık 2023 arasında İTF Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde akraba dışı vericiden AHKHN uygulanmış toplam 77 olgu dahil edilmiştir. Olguların demografik özellikleri, ATG kullanımı, hazırlama rejimi, kök hücre kaynağı, HLA uyumu ile ilgili bilgileri, CMV enfeksiyonu, invaziv fungal enfeksiyon (IFI), akut ve kronik GVHH gelişimi, OS, PFS verisi taranmıştır. p değeri <0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. AHKHN'nde yaşam eğrileri için 'Kaplan-Meier' analizi kullanılarak OS, PFS hesaplanmıştır.

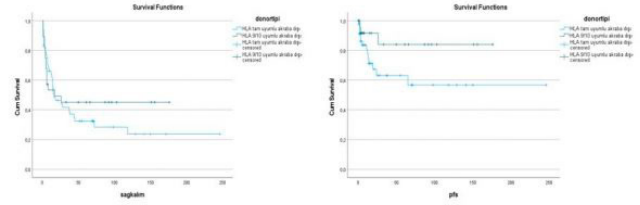
Bulgular: Çalışmamızın ortalama takip süresi 41,32 aydır. Çalışmaya dahil olan 77 olgunun 37'si kadın (%38,5) ve 40'i erkektir (%61,5). Hastaların tanıda ortalama yaş 30 (dağılım aralığı 7-70), nakil esnasında ortalama yaş 34'tür (dağılım aralığı 16-70). En sık tanıları sırasıyla akut miyeloid lösemi (AML) (%33,8, n=26), akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%18,2, n=14) ve miyelodisplastik sendromdur (MDS) (%13, n=10). Vericilerin %63,7'si (n=49) HLA tam uyumlu akraba dışı ve %36,3'ü (n=28) HLA 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden oluşmakta idi. Tüm hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de ve 9/10 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan hastaların uyumsuzluk bölgeleri Tablo 2'de özetlenmiştir. HLA 9/10 uyumlu vericiden yapılan nakillerde verici ortalama yaşı tam uyumlu vericiye göre anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla 36,2±10,9 ve 30,4±9,7; p=0,026). HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grup arasında hastaların yaş ortalamaları, nakil yaşı, hasta ve verici cinsiyeti, nakil öncesi hastada ve vericide CMV IgG pozitifliği, HCT-CI, kök hücre kaynağı, hazırlama rejimi, ATG profilaksisi, GVHH profilaksisi, ABO uyumu, CD 34⁺ hücre miktarı benzer dağılım göstermektedir (Tablo 1). Olguların takibinde, nötrofil ve trombosit engraftman süresi, CMV viremi ve hastalığı, IFI sıklığı, akut GVHH sıklığı, akut GVHH grade, kronik GVHH sıklığı, kronik GVHH skoru, VOH sıklığı, nüks, ölüm, yüzüncü gün mortalite, ölüm nedeni, nakil sonrası OS ve PFS (ay) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 1). Çalışmamızda HLA tam uyumlu vericiden nakil yapılan olgularda akut GVHH gelişme süresi diğer gruba göre daha kısa saptanmıştır (sırasıyla 28,3±15,6 ve 40,1±15,8; p=0,04).

Tartışma: Günümüzde polimorfik HLA alellerinin varlığında HLA lokusu tamamen uyumlu bir vericiyi tanımlamak giderek zorlaşmaktadır. Akraba dışı AHKHN, HLA tam uyumlu kardeş verici yokluğunda güvenle uygulanabilmektedir. Çok sayıda çalışmada HLA uyumsuzluklarının klinik sonuçlar üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. HLA tam uyumlu AHKHN'de HLA 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden yapılan nakillere göre daha iyi OS, daha düşük nakil ilişkili mortaliteye sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda akut ve kronik GVHH, ölüm ve nüks her iki grupta benzer bulunmuştur. HLA tam uyumlu verici bulunamayan hastalar için HLA 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden yapılan nakiller bir alternatif olarak ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızın gücü, rölatif uzun takip süresinin olması ve akraba dışı vericilerden nakil yapılan olgularda gerçek yaşam verisini sunmasıdır.

Anahtar kelimeler: HLA, Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli

Kaynaklar

- Polomeni A, Moreno E, Schulz-Kindermann F. Psychological morbidity and support. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2018. 221–227 s
- Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of Marrow from an Unrelated Donor to a Patient with Acute Leukemia. N Engl J Med. 1980;303(10):565–7.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, vd. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Bone Marrow Transplant. 2018;53(9):1139–48.
- Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, vd. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. Blood. 2016;127(2):260–7



(Ortalama sağkalım süresi (ay) ± SE (%95 CI) sırası ile 75,1±15,3 ay; %95 CI:44,95-105,08 ve 83,10±16,27 ay; %95 CI:51,19-115,00; p=0,494)

(Ortalama progresyonsuz sağkalım süresi (ay) ± SE (%95 CI) 141,13±21,53 ay; %95 CI:98,92-183,35 ve 142,57±15,51 ay; %95 CI:112,35-172,75; p=0,131)

Şekil 1. HLA tam uyumlu ve HLA 9/10 uyumlu grubun OS ve PFS yaşam eğrisi

Tablo 1. Tüm hastaların klinik özellikleri, HLA tam uyumlu ve 9/10 uyumlu grubun karşılaştırılması

	Tüm Kohort n=77 (% OrtaSS)	HLA 10/10 uyumlu grup n=49 (% OrtaSS)	HLA 9/10 uyumlu grup n=28 (% OrtaSS)	P değeri
Hasta yaşı	32,6±12,7	32,5±12,4	32,9±13,5	0,896
Verici yaşı	32,4±10,4	30,4±9,7	36,2±10,9	0,026
Nakil yaşı	36,5±13,1	36,5±12,4	36,5±14,6	0,991
Hasta Cinsiyet				
Kadın	32 (%41,6)	20 (%40,8)	12 (%42,9)	0,861
Erkek	45 (%58,4)	29 (%59,2)	16 (%57,1)	
Verici Cinsiyet				
Kadın	28 (%37,3)	18 (%36,7)	10 (%38,5)	0,883
Erkek	47 (%62,7)	31 (%63,3)	16 (%61,5)	
Hastalık Tipi				
Myeloid Malignite	46 (%59,8)	24 (%48,9)	22 (%78,6)	0,061
Lenfoid Malignite	24 (%31,1)	20 (%40,8)	4 (%14,3)	
Benign Hastalık	7 (%9,1)	5 (%10,2)	2 (%7,1)	
ABO Uyum				
Tam uyumlu	18 (%23,4)	11 (%22,4)	7 (%25,0)	0,712
Minör uyumsuz	26 (%33,8)	17 (%34,7)	9 (%32,1)	
Major uyumsuz	23 (%29,9)	15 (%30,6)	8 (%28,6)	
İki yönlü uyumsuz	10 (%12,9)	6 (%12,2)	4 (%14,3)	
HCT-CT				
<4	1,5±1,6	1,6±1,7	1,3±1,2	0,489
≥4	67 (%88,3)	43 (%87,8)	25 (%89,6)	0,704
Hasta nakil öncesi CMV IgG Pozitifliği	69 (%92,2)	43 (%89,6)	26 (%92,9)	0,289
Verici nakil öncesi CMV IgG Pozitifliği	48 (%64,9)	29 (%61,7)	19 (%70,4)	0,404
Kök hücre kaynak				
KI	6 (%7,9)	4 (%8,2)	2 (%7,4)	0,825
Periferik Kan	70 (%92,1)	45 (%91,8)	25 (%89,6)	
HR				
MA	56 (%72,7)	33 (%67,3)	23 (%82,1)	0,161
IYHR	21 (%27,3)	16 (%32,7)	5 (%17,9)	
ATG İyeren Rejim	53 (%68,8)	33 (%67,3)	20 (%71,4)	0,710
GVHD Profili				
Siklosporin+MTX	23 (%29,9)	15 (%30,6)	8 (%28,6)	0,590
Siklosporin+MTX+ATG-F	51 (%66,2)	31 (%63,3)	20 (%71,4)	
Siklosporin	1 (%1,3)	1 (%2,0)	0 (%0,0)	
Siklosporin+MMF+Post CY	2 (%4,1)	2 (%4,1)	1 (%4,3)	
CD34 hücre miktarı (x10 ⁶ /kg)	6,2±3,1	5,8±2,5	6,8±3,9	0,366
Nütritif engraftman (gün)	17,6±4,6	17,6±5,2	17,2±3,3	0,672
Trombosit engraftman (gün)	17,5±9,4	18,4±10,6	15,7±6,1	0,174
Akut GVHD	35 (%45,5)	20 (%40,8)	15 (%53,6)	0,28
Akut GVHD Grade				
Grade I	20 (%57,1)	12 (%24,5)	8 (%28,6)	0,513
Grade II-IV	15 (%42,9)	8 (%16,3)	7 (%25,0)	
Kronik GVHD	31 (%41,3)	18 (%36,7)	13 (%46,4)	0,404
Kronik GVHD Skor				
Hafif	4 (%12,9)	1 (%2,0)	3 (%10,7)	0,561
Orta	10 (%32,2)	5 (%10,2)	4 (%14,3)	
Ağır	17 (%54,9)	10 (%20,0)	7 (%25,0)	
CMV viremi	61 (%79,2)	40 (%81,6)	21 (%75,0)	0,49
CMV hastalığı	14 (%18,1)	10 (%20,4)	4 (%14,3)	0,503
IFI	51 (%66,2)	34 (%69,4)	17 (%60,7)	0,439
VOH profilaksi	33 (%42,8)	20 (%40,8)	13 (%46,4)	0,675
VOH				
Hafif	5 (%15,1)	3 (%6,1)	2 (%7,1)	0,598
Orta	5 (%15,1)	4 (%8,2)	1 (%3,6)	
Ağır	5 (%15,1)	3 (%6,1)	2 (%7,1)	
Yürüncü gün mortalite	11 (%14,3)	8 (%16,3)	3 (%10,7)	0,325
Relaps	18 (%23,4)	13 (%26,5)	4 (%14,3)	0,183
Ölüm	49 (%63,6)	34 (%69,4)	15 (%53,6)	0,165
Takip süresi (ay)	41,3±52,6	40,6±52,8	42,4±53,2	0,301

Tablo 2. 9/10 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan hastaların uyumsuzluk bölgeleri

	HLA 9/10 uyumlu grup n=28 (%)
HLA A'da antijenik mismatch	7 (%25,0)
HLA A'da allelik mismatch	7 (%25,0)
HLA B'de antijenik mismatch	2 (%7,1)
HLA B'de allelik mismatch	5 (%17,9)
HLA C'de antijenik mismatch	1 (%3,6)
HLA C'de allelik mismatch	1 (%3,6)
HLA DR'de allelik mismatch	1 (%3,6)
HLA DQ'da antijenik mismatch	2 (%7,1)
HLA DQ'da allelik mismatch	2 (%7,1)

■ Multipl Myelom

SS-13

Referans Numarası: 90

ERİŞKİN MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA TREC VE KREC ÖLÇÜMÜ İLE İMMÜN SİSTEMİN YENİDEN YAPILANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Sakhavat Huseynov¹, Gizem Şentürk², Eda Nuhoğlu Katarci¹, Damla Ortaboz¹, Yuk Yin Ng⁴, Özden Hatırmaz Ng³, Aslıhan Sezgin¹, Deniz Özmen¹, Ayşe Salıhoğlu¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Zafer Başlar¹, Hasan Sami Göksoy², Muhlis Cem Ar¹, Tuğrul Elverdi¹

¹Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

²Tc İstanbul Yeniüçyüzlü Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi

³Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

⁴Istanbul Bilgi Üniversitesi

Amaç: Ototolog kök hücre naklinde TREC, KREC kopya sayısı ve akım sitometri ile lenfosit ve monosit alt grup analizi yoluyla, immün toparlanma hakkında bilgilenmek ve bunların, hasta, hastalık ve nakil parametreleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

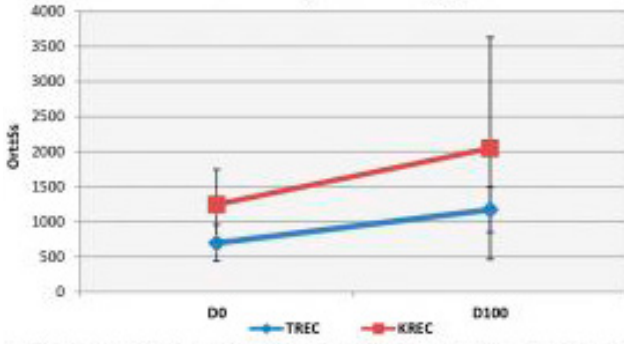
Gereç ve Yöntem: Kasım 2022 ve Mayıs 2023 tarihleri arasında OHKHN olan 18 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Veriler, hasta dosyalarından ve elektronik hastane arşiv sisteminden elde edilmiştir. 0. ve 100. Günde, çevresel kan örneğinden akım sitometri ile immünotipleme ve PCR ile TREC/KREC analizi yapılmıştır.

Bulgular: Sağlıklı kontrollere kıyasla OHKHN grubunda TREC/KREC düzeyleri düşük ($p<0,01$), 0'dan 100.güne TREC/KREC ölçümlerinde anlamlı düzeyde artış ($p=0,001$; $p=0,002$), OHKHN grubunda trombosit engaraftman günleri ile 0. ve 100.gün TREC düzeyi arasında negatif yönlü ilişki ($r=-0,513$; $p=0,035$; $r=-0,597$; $p=0,011$) ve CD3, CD4 ve lenfosit ile TREC/KREC arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. 3.ayda CD4/CD8 oranının başlangıca göre belirgin tersleştiği görülmüştür (2,1'den 0,4'e). CD19 ile KREC arasında ve hasta ve hastalık özellikleri, nakil komplikasyonları, nakil öncesi ve sonrası tedavi yanıtları ile TREC/KREC ve immünotipleme arasında ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: TREC/KREC ölçümleri OHKHN sonrası immün toparlanma, timik fonksiyonu gösterme için uygun ve pratik yöntemlerdir. Bu çalışmanın, nüks ve sağkalım üzerine etkileri değerlendirilebilir, daha fazla hasta sayısı, sık aralıklı ölçüm ve uzun süreli izlem olacak şekilde geliştirilmesi planlanmıştır.

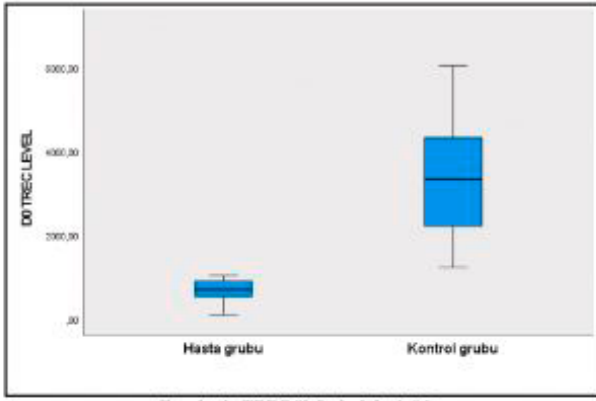
Anahtar kelimeler: Multiple Miyelom, OHKHN, immün yeniden yapılanma, akım sitometri, TREC, KREC

TREC ve KREC Ölçümlerinin Değişimleri

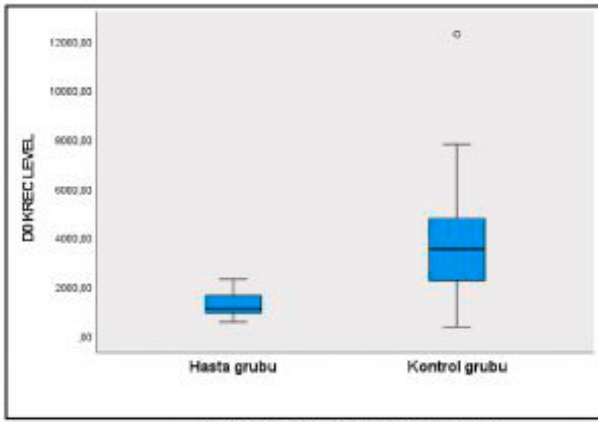


TREC ve KREC ölçümlerinin G0'a göre G100'deki ölçümlerinin değişimi

TREC ve KREC ölçümlerinin G0'a göre G100'deki ölçümlerinin değişimi



Gruplarda TREC ölçümlerinin dağılımı



Gruplarda KREC ölçümlerinin dağılımı

Gruplarda TREC ve KREC ölçümlerinin dağılımı

Tablo 1. 0.gün ve 100.gün TREC ve KREC Ölçümlerinin Dağılımları

G0 TREC düzeyi	Medyan (Min-Maks)	703 (97,9-1042)
G0 KREC düzeyi	Medyan (Min-Maks)	1093 (553,3-2285,7)
G100 TREC düzeyi	Medyan (Min-Maks)	1063,1 (798,9-1850,2)
G100 KREC düzeyi	Medyan (Min-Maks)	1727,3 (1024,1-7970,5)

Tablo 2. Olgulara ait Demografik Veriler ve Tanımlayıcı Özellikler

Cinsiyet	Kadın	8 (%44,4)
	Erkek	10 (%55,6)
Tanı yaşı	Medyan (Min-Maks)	57,5 (%41-67)
Ek hastalık	Yok	4 (%22,2)
	Var	14 (%77,8)
Ağır zincir	İgG	10 (%55,6)
	İgA	6 (%33,3)
	İgG ve İgA dışı	2 (%11,1)
Hafif zincir	Kappa	13 (%72,2)
	Lambda	5 (%27,8)

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-14

Referans Numarası: 42

DONDURULARAK VE TAZE ÜRÜN İLE YAPILAN ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİLLERİNDE CANLILIK ORANI VE ENGRAFTMAN SÜRESİKemal Fidan¹, Serpil Baysal¹, Nizamettin Bektaş¹, Ümit Korkmaz¹, Hüseyin Özmen¹, Osman Oğuz Gazioglu¹, Gülşah Akyol¹, Neslihan Mandacı Şanlı¹, Muzaffer Keklik¹, Ali Ünal¹¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi

Giriş ve Amaç: Allojenik kök hücre nakilleri genellikle nakil günü toplanır ve alıcıya dondurulmadan nakil yapılır. Ancak bazı tıbbi ve vericiye bağlı nedenlerden dolayı allojenik kök hücre ürünleri toplandıktan sonra dondurularak saklanabilmektedir.

Çalışmamızda merkezimizde 2020-2023 tarihleri arasında dondurularak saklanan ve dondurulmadan nakil yapılan allojenik periferik kök hücre nakilleri arasında ürün canlılık, nötrofil ve trombosit engraftman sürelerinin karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntemler: 2020-2023 tarihleri arasında gerçekleştirilen allojenik nakil işlemleri retrospektif olarak değerlendirildi. Allojenik vericilerin mobilizasyonu 10µc/kg GCS-F ile gerçekleştirildi. Toplama işlemleri GCS-F'nin 5. Günü OptiaSpectra cihazı ile gerçekleştirildi. Toplama sonrası ürünler %10 DMSO (dimethyl sülfoksit) ve % 20 plazma ile hazırlanan kriyoprotektan ile dondurularak -80 °C saklandı. Nakil günü kan eritme cihazında 37°C de 5 dakikada eritilen allojenik kök hücreler hızlı bir şekilde hastaya nakledildi.

Bulgular: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi kök hücre nakil merkezimizde gerçekleştirilen 93 allojenik nakil işleminde 68'i (%73,1) taze ürün ile yapıldı, 25'i (%26,9) ise dondurulmuş ürün ile yapıldı.

Dondurulan hücreler ortalama 15±44,8 (6-215) gün sonra hastalara nakleldi. Dondurulan ürünlerde verilen CD34+ hücre sayısı 7x10⁶/kg iken, taze üründe bu değer 7,06x10⁶/kg idi (Tablo 1).

Dondurulmadan yapılan allojenik nakillerde nötrofil engraftman süresi 16 gün iken dondurularak saklanan ürünlerle yapılan nakillerde 17 gün, trombosit engraftman süresi de dondurulmadan yapılan allojenik nakillerde 13 gün iken dondurularak yapılan nakillerde 14,5 gün'idi (Tablo 1). Dondurularak nakil yapılan hastalardan biri ve dondurulmadan nakil yapılan hastalardan ikisi nötrofil ve trombosit engraftmanı gelişmeden vefat etmiştir.

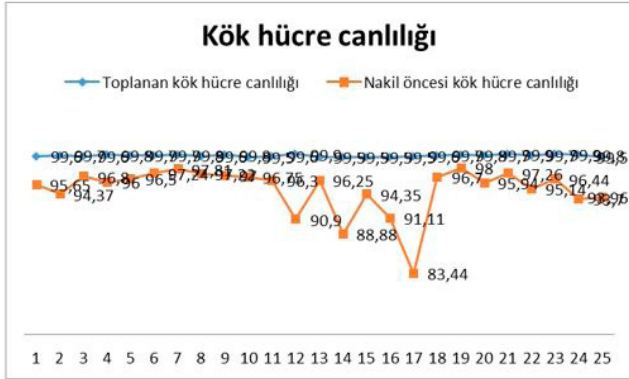
Dondurulan ürünlerde nakil sırasındaki canlılık oranı %96,1 iken taze üründeki canlılık oranı %99,7 idi (Tablo 1). Dondurulan iki allojenik kök hücre ürünüde canlılık oranı %90'nın altında olduğu gözlenmiştir. 14. üründe %88,8 ve 17. üründe %83,44 olarak tespit edilmiştir (Grafik 1).

Tartışma ve Sonuç: Hem canlılık oranlarında hemde engraftman sürelerindeki değerler göz önüne alındığında hasta ve donör güvenliği açısından, nakil öncesi donör kök hücrelerinin dondurularak saklanması nakil sürecimizi olumsuz etkilemediği ve alternatif bir yöntem olarak kullanılabileceğini gözlemledik.

Anahtar kelimeler: Allojenik Kök Hücre Nakli, Engraftman

Tablo 1. Dondurulan ve dondurulmayan ürünlerin ortalama değerleri

	DONDURULMAYAN ÜRÜNLER				DONDURULAN ÜRÜNLER			
	Ortanca	Standart sapma	En düşük	En yüksek	Ortanca	Standart sapma	En düşük	En yüksek
Kg başına verilen CD34+ hücre sayısı	7,06	0,9	3,11	9,07	7	1,4	3,01	7,67
Nötrofil engraftmanı	16.gün	2,9	10	22	17	2,89	11	24
Trombosit engraftmanı	13.gün	3,5	7	28	14,5	5,1	10	30
Toplama sonrası canlılık	%99,7	0,09	99,5	99,9	99,7	0,13	99,5	99,9
Nakil sırasında canlılık	%99,7	0,09	99,5	99,9	96,1	3,36	83,4	98



grupta %17.3 olarak tespit edilmiştir (p=0.000). Olası toplam yaşam olasılığı 100 gün için , normal, hafif ve orta grup için sırasıyla %82, %78 ve %51 olarak hesaplanmıştır (p=0.003) (şekil 1).

Yaşam verileri, ablatif ve azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimi kullanımına göre tekrar değerlendirildiğinde azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimi uygulanan hasta grubunda CONUT skoru yaşam olasılığını etkilerken (p=0.01) diğer grupta anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0.17). Hastalık alt gruplarında bakıldığında AML olgularında azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimi uygulanan olgularda ve MDS, PMF olgularında; ki bu olguların hazırlık rejimleri azaltılmış yoğunlukta rejimlerden oluşmaktadır, CONUT skoru etkili bulunmuştur (sırasıyla p= 0.03, 0.03 ve 0.04). ALL olgularında, farklı olarak ablatif hazırlık rejimi kullanan grupta yüksek CONUT skoru yaşam olasılığı üzerinde olumsuz etki göstermiştir (p=0.02). Akut graft versus host hastalığı insidansında herhangi bir fark tespit edilmemiştir.

Lösemi olguları için tanımlanan modifiye CONUT (mCONUT) skoru (lenfosit sayısı dışlanarak hesaplanır) ile bu hastaların analizleri tekrar yapıldığında; mCONUT skoru hem remisyonda, hem de dirençli olgularda anlamlı bir etkisi gözlenmemiş (sırasıyla p=0.20), ablatif hazırlık rejimi uygulanan hastalarda 100 günlük yaşam olasılığı düşük ve yüksek grup için sırasıyla %81'e %64 iken, düşük yoğunlukta hazırlık rejimi için %78'e %70 olarak tespit edilmiştir. (p=0.1)

Tartışma ve Sonuç: CONUT skoru AHKHN sonrası erken dönem en önemli komplikasyon olan aGVHH insidansında etkili olmamış fakat ilk 100gün yaşam olasılığını anlamlı şekilde etkilememiştir. Ablatif hazırlık rejimi uygulanan hastalarda bu fark gözlenmezken azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimi uygulanan hastalarda fark anlamlı olmuştur. Kolay uygulanabilir bir skorlama sistemi olması nedeni ile bu verilere dayanılarak azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimi uygulanacak hasta grubunda kullanılması erken dönem mortalite değerlendirmek açısından anlamlı olabilir.

Anahtar kelimeler: CONUT Skor, Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-15 Referans Numarası: 63

CONUT SKORUNUN ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI İLK 100 GÜN SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Ender Soydan¹, Uğur Şahin², Ayla Gökmen³, Zafer Gökçöz⁴, Mevlüde Kurdak Okcu², Merve Çalışkan², Osman İlhan⁵, Önder Arslan⁶, Muhit Özcan⁶

¹Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²Medicana International Ankara Hastanesi

³Medicana International Bursa Hastanesi

⁴Lösante Çocuk Ve Yetişkin Hastanesi

⁵Özel Kuru Hastanesi

⁶Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü

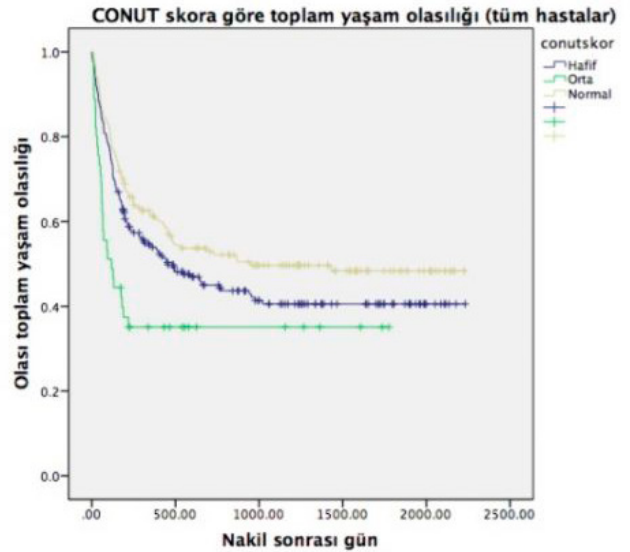
Giriş ve Amaç: Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli (AHKHN) , hem malin hem de benin hematolojik hastalıklarda kür sağlayan bir tedavi yöntemi olmakla birlikte, hazırlık rejiminin toksisitesi ve nakile bağlı erken ve geç komplikasyonlar nedeni ile morbidite ve mortalitesi yüksek bir seçenektir. Beslenme durumu, pek çok çalışmada, hastalıklara bağlı bozulmuş olmanın yanında, tedavi sürecini ve sonucunu etkileyen bir parametre olduğu gösterilmiştir.

AHKHN öncesi hastaların beslenme durumları, yüksek doz kemoterapi içeren hazırlık rejimi ve sonrasındaki yan etki ve nakil ilişkili komplikasyonlar ve erken mortalite açısından önem taşımaktadır. CONUT skoru albumin, lenfosit sayısı ve kolesterol düzeyinden oluşan, laboratuvar veritabanından elde edilebilecek üç parametreden oluşan, beslenme ve bağırsıklık durumunu değerlendiren bir skorlama sistemidir. (Tablo 1) .

Solid tümörler dışında lenfoma, akut lösemi, myelodisplastik sendrom ve multiple myeloma hastalarında yapılan çalışmalarda da CONUT skorunun hastalık prognozu ve toplam yaşam üzerine etkili bağımsız bir değişken olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada CONUT skorunun AHKHN sonrası erken dönem mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır.

Hastalar ve Method: Merkezimizde AHKHN yapılmış olan 438 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Özellikleri tablo 2'de özetlenmiş olan hastaların %51.1 CONUT skoru hafif grupta yer almış, tanılara göre yapılan dağılımda, hafif risk grubuna giren hasta oranının %37.8-%76 arasında değiştiği gözlenmiştir.

Sonuçlar: İlk 100 gün ölüm oranı tüm hastalar için %23.1 olup CONUT skora göre bakıldığında orta grupta %48.8 , hafif grupta % 22.3 ve normal



Şekil 1

Tablo 1: CONUT skor

Faktör	Normal (N)	Hafif (H)	Orta(O)	Ciddi (C)
Alb (g/L)	≥ 35	34.9-30.0	29.9-25	<25
Skor	0	2	4	6
ALS (/L)	>1.6	1.2-1.6	0.8-1.2	<0.8
Skor	0	1	2	3
Koles (mg/L)	≥ 18.0	14-17.9	10.0-13.9	<10.0
Skor	0	1	2	3
Total skor	0-1	2-4	5-8	8-12

Tablo 2 : Hasta özellikleri

Median age (range)	49 (18-76)
Sex M/F	263/175
Diagnosis	
Acute leukemia (AML/ALL)	265 (176/89)
Myelodysplastic syndrome	43
Lymphoma	37
Primer myelofibrosis	25
Aplastic anemia/paroksizmal nocturnal hemoglobinuria	17
Chronic myeloid leukemia	13
Chronic lymphocytic leukemia	11
Multiple myeloma	6
Other	21
Donor type	
HLA matched related	232
HLA matched unrelated	144
Haploidentical	61
Twin	1
Conditioning	
Ablatif	200
Reduced intensity	238
Donor median age (range)	39 (3-80)
Female donor male recipient	111

■ Kök Hücre Vericisi

SS-16

Referans Numarası: 6

DONÖR HEMATOLOJİK PARAMETRELERİNİN ERKEN DÖNEM DONÖR KOMPLİKASYONLARINA ETKİSİ (DART PROJESİ)Mürüvvet Seda Aydın¹, Şeyma Yıldız², Zeynep Arzu Yeğin³, Zübeyde Nur Özkurt², Filiz Yavaşoğlu³, Çiğdem İlhan⁴, Funda Ceran¹, Eren Gündüz³¹Hematoloji, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Ankara²Hematoloji, Gazi Üniversitesi³Hematoloji, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi⁴Biyo kimya, Gazi Üniversitesi

Giriş ve amaç: Türk Hematoloji Derneği (THD) Donör Kılavuzuna göre kök hücre bağışi için donörler hematolojik parametreleri açısından değerlendirilmelidir. Uluslararası kuruluşlar (WMDA, WNBMT) ve THD kılavuzlarının anemiler, lökosit ve alt sınıflarının anormallikleri, trombosit anormallikleri, kanama bozuklukları ile ilgili önerileri akraba ve akraba dışı donörler için bulunmaktadır. Ancak bu öneriler genellikle uzman görüşüdür ve yasal düzenlemeleri içerir. Bu çalışma ile erişkin allojeneik periferik kan kök hücre nakillerinde donörlerde hematolojik problemlerin ve koagülasyon bozukluklarının sıklığını ve erken dönem (aferez günü, 1. hafta ve 1. ay) donör komplikasyonlarına etkisini araştırmayı hedefledik.

Yöntem: Çalışma çok merkezli retrospektif bir kayıt çalışmasıdır. Çalışmaya 01.01.2011-01.01.2021 tarihleri arasında yapılan nakillerde akraba allojeneik periferik kök hücre donörü olan (donasyonun tamamlanmış olması şartı ile) 18 yaş ve üzeri donörler dâhil edilmiştir. Donörlerin bazal hematolojik ve koagülasyon parametrelerinin ortalanca değerlerine göre durumları belirlenmiştir. Bazal hematolojik parametrelerde referans aralıkları için klinik karar limitleri belirlenmiştir (Tablo 1). Erken dönem donör komplikasyonları CTCAE V5'e göre derecelendirilmiştir. Çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır.

Sonuçlar: Üç farklı merkezden toplam 318 donör mevcuttu. Ortanca takip süresi 69 aydı (0-144). Donörlere 2 farklı G-CSF şeması uygulanmıştı (5 gün çift doz ya da 4 gün tek doz). Bazal anemi (kadınlarda %13,1, erkeklerde %3,3) lökositoz (%9,1) ve polisitemi (%8,9) en sık izlenen hematolojik anormalliklerdi. En sık anemi nedeni vitamin B12 ve demir birlikte eksikliği idi (%5,9). Toplam 8 hematoloji-dışı komplikasyon izlenmişti ve en sık izlenen komplikasyonlar derece 1-2 ağrı (n=3) ve derece 3-4 geçici parestezi idi (n=2). Ağrı gelişimi ve geçici parestezi anormal periferik yayma bulgusu varlığı ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (sırası ile p=0,012 ve p=0,012). Herhangi bir hematoloji-dışı komplikasyon gelişiminde 5 gün çift doz G-CSF kullanımı bağımsız bir risk faktörüdür (p=0,015, RR 16,8, %95 GA 1,7-165,9). Transfüzyon gereksinimi ve işlem ilişkili ölüm görülmedi. Aferez günü herhangi derece anemi gelişiminde, bazal anemi bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (p=0,003, RR 18,6, %95 CI 2,6-131,5). 5 gün çift doz G-CSF kullanımı, aferez günü ≥ 2 g/dL Hb düşüşü için bağımsız bir risk faktörüdür (p=0,005, RR 26,5, %95 CI 2,7-259,1).

Tartışma: Donörlerin değerlendirilmesinde hematolojik sorunlarla sıklıkla karşılaşılmakla beraber erken dönem donör komplikasyonları çok nadir

izlenmiştir. Bazal anemisi olan donörlerde aferez günü anemi açısından da dikkatli olunmalıdır. 5 gün çift doz G-CSF kullanımının komplikasyonlarla ilişkisi düşünüldüğünde, 4 gün G-CSF kullanımının daha uygun olacağı düşünülebilir. Çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif olması olup daha geniş prospektif çalışmalarla bu kısıtlılığın önüne geçilebilir.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, Komplikasyonlar, Verici seçimi

Kaynaklar

Türk Hematoloji Derneği, Kanıta Dayalı Hematopoietik Kök Hücre Donör Kılavuzu, Mart 2020

Lown RN, Philippe J, Navarro W, van Walraven SM, Philips-Johnson L, Fechter M, et al. World Marrow Donor Association Clinical Working Group Committee. Unrelated adult stem cell donor medical suitability: recommendations from the World Marrow Donor Association Clinical Working Group Committee. Bone Marrow Transplant. 2014 Jul;49(7):880-6.

Worel N, Buser A, Greinix HT, Hägglund H, Navarro W, Pulsipher MA, et al. Suitability Criteria for Adult Related Donors: A Consensus Statement from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Standing Committee on Donor Issues. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Dec;21(12):2052-2060.

Tablo 1. Laboratuvar parametreleri klinik karar limitleri

Parametre	Klinik Karar Limitleri
Hemoglobin	Anemi: <12 mg/dL (K) ve 13 mg/dL (E) Polisitemi >16 mg/dL (K) ve >16,5 mg/dL (E)
Total lökosit sayısı	4-10 x10 ⁹ /L
Mutlak nötrofil sayısı	1,5-7 x10 ⁹ /L
Mutlak lenfosit sayısı	0,5-5 x10 ⁹ /L
Mutlak monosit sayısı	0,25-1x10 ⁹ /L
Trombosit sayısı	150-450x10 ⁹ /L
PT	>14 sn
aPTT	>37 sn
INR	>1,3
Fibrinojen	200-450 mg/dL
ESR	Yaş/2 (E), Yaş+10/2 (K)
Ferritin	15-200 (K)/ 300 (E) µg/L
B12	<200 ng/L: düşük, 200-300 ng/L: düşük normal
Folat	<2 ng/L: düşük, 2-4 ng/L: düşük normal

■ Kök Hücre Vericisi

SS-17

Referans Numarası: 104

VERİCİLERDE ANTI-SARS-COV-2 SPIKE ANTİKOR POZİTİFLİĞİNİN HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE ALICILARININ BAĞIŞIKLIĞINA ETKİSİ

Can Boğa¹, Emine Merve Savaş², Zübeyde Nur Özkurt², Mustafa Baydar³, Ali Ünal³, Meryem Coşar Bulut⁴, Tank Onur Tiryaki⁵, Meliha Nalçacı⁶, İpek Yönel Hindilerden⁵, Berrin Balık⁶, Nazlı Totik⁷, Gülşah Seydahoğlu⁷, Hikmet Eda Alışkan⁸, Özlem Azap⁹, Yusuf Ziya Demiroğlu⁹, Mahmut Yeral¹, İlknur Kozanoğlu¹⁰, Elif İnce¹¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi, Adana²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi, Ankara³Erişkin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şahinur Dedeman Kemik İliği Nakli Merkezi, Kayseri⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Lab, Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Adana⁵İstanbul Çapa Tıp Fakültesi, Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi, İstanbul⁶Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi, İstanbul⁷Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik, Adana⁸Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Eğitim Araştırma Hastanesi, Adana⁹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara¹⁰Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Labcell, İstanbul¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Ve Kemik İliği Nakli Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Hematopoietik kök hücre alıcılarının, vericinin SARS Cov-2 ye karşı immün cevabından nasıl etkilendiği açık değildir. Bu çalışmada, bağışıklığı zayıflamış alıcıların, nakil sürecinde, vericisinden gelen ve anti-kor üretimini uyaran sinyallere nasıl cevap verdiği araştırılmıştır.

Metod: Türk Hematoloji Derneği (THD) Donör Araştırmaları Takımı (DART) Projesi olarak çalışma, ileriye dönük, çok merkezli gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı. Güç (power) analizi neticesinde, yaşları 18-60 arasında, 97 verici ve alıcı çalışmaya alındı. Çalışma grupları, anti-SARS-Cov-2 spike

IgG antikorları bakımından verici ve alıcıların durumu dikkate alınarak oluşturuldu. COVID-19 PCR testi ve aşı bilgileri, T.C SB Kişisel Sağlık Sistemi (e-nabız) ve hayat eve sigar uygulamasından (HES kodu) alındı. Protokol gereği, nakil öncesi tüm verici ve alıcılara PCR testi yapıldı ve anti-SARS-Cov-2 spike IgG antikorları ölçüldü. Nakil sonrasında ise belirtisi olan alıcılara PCR testi uygulandı, 3. ay ve 6. ayda antikor ölçümü tekrarlandı. Tüm ölçümler, santral laboratuvara gönderilerek, Quantivac enzim bağlı immüno-sorbent (ELISA) yöntemi ile gerçekleştirildi (EUROIMMUN, Lübeck, Germany). IgG titreleri 8,0 RU/mL (<25,6 BAU/mL) altı negatif, $\geq 11,0$ RU/mL'ye ($\geq 35,2$ BAU/mL) seropozitif olarak kabul edildi. Ara değerler şüpheli kabul edildi ve dışlandı.

Bulgular: Olguların 9'u akraba dışı verici olması, 17'si ise 3. ay kan örneklerinin eksik veya antikor değerleri şüpheli olduğu için dışlandı. Çalışma grupları arasında, seropozitif vericiden nakil olan seronegatif alıcıların nakil sonrası antikor düzeyleri arttı ($p = 0.004$). Seronegatif vericiden yapılan nakillerde ise, tersine, nakilden sonra alıcının antikor düzeyleri düştü ($p = 0.028$). Aşı tiplerinden bağımsız olarak, aşılama 3. ve 6. ayda antikor düzeyi ≥ 4 kat artan alıcıların sayısını etkiledi (sırası ile $p = 0.03$ ve $p = 0.005$). Alıcıların yaşı, hastalığın selim ya da malin olması, hazırlama rejiminin yoğunluğu, ATG kullanımı, nakil sonrası siklofosamid kullanımı ve graft versus host hastalığı bu sonuçları değiştirmedir.

Yorum: Bu çalışma, hematopoetik kök hücre nakli alıcılarının, hastalık ve uygulanan nakil rejimlerinden bağımsız olarak, vericinin SARS Cov-2'ye karşı immun cevabından etkilenebileceğini ve SARS Cov-2'ye karşı aşılamanın önemine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Anti-SARS-Cov-2 Spike Antikor, Hemopoetik kök hücre nakli, Quantivac, ATG

Kaynaklar

- Mariana C. Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines DOI: 10.1056/NEJMoa2035389
- Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- Storek J, Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. Bone Marrow Transplant 2004;33:337-346.
- Parkkali T, A randomized study on donor immunization with tetanus-diphtheria, Haemophilus influenzae type b and inactivated poliovirus vaccines to improve the recipient responses to the same vaccines after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2007; 39: 179-188.
- Tomblyn M, Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:1143-1238.
- Amy C, Transplantation and Cellular Therapy (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.01.025>
- Ljungman P, Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplantation 2009 ;44:521-526.
- Lindsey R, Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389

SARS-CoV-2'ye karşı immünojenik durum

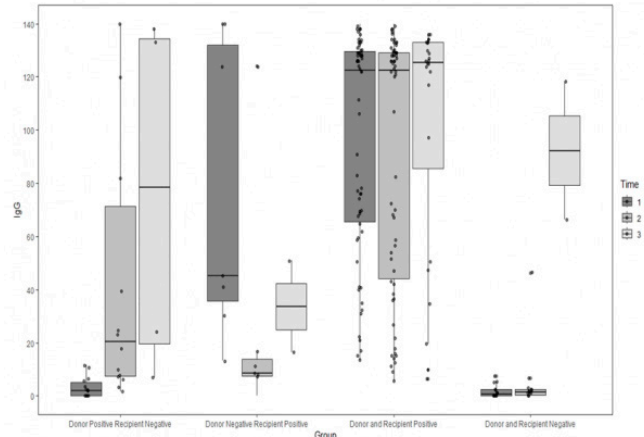
Değişkenler	Verici (n=97)	Alıcı (n=97)	p
COVID-19 Enfeksiyonu (PCR)			
Yok	97(100.0)	26(68.4)	<0.001
Var	0(0.0)	12(31.6)	
Aşılama			
Yok	29(30.2)	44(45.8)	0.026
Var	67(69.8)	52(54.2)	
Aşı tipi			
İnaktive mRNA	21(31.8)	15(29.4)	0.938
Var	45(68.2)	36(70.6)	
Doz			
1	15(22.1)	23(45.1)	0.064
2	30(44.1)	15(29.4)	
3	17(25.0)	9(17.6)	
4	6(8.8)	4(7.8)	

Veriler n(%) olarak özetlenmiştir.
Not: Koyulaştırılmış değerler, istatistiksel olarak önemlidir.

Alıcılar için klinik değişkenlere göre anti-spike antikor değeri artış oranı

Değişkenler	Anti-spike antikor değeri artış oranı					
	Bazal-3. ay		p	3. ay-6. ay		p
	<4 kat	≥ 4 kat		<4 kat	≥ 4 kat	
Yaş- ≤ 60	35(83.3)	3(100.0)	>0.999	17(85.0)	6(85.7)	>0.999
>60	7(16.7)	0(0)		3(15.0)	1(14.3)	
Cinsiyet						
Erkek	46(56.1)	8(66.7)	0.489	14(53.8)	2(33.3)	0.365
Kadın	36(43.9)	4(33.3)		12(46.2)	4(66.7)	
Hazırlama rejimi						
Myeloablative olmayan	14(25.5)	0(0)	0.198	10(41.7)	1(16.7)	0.256
Myeloablative	41(74.5)	5(100)		14(58.3)	5(83.3)	
Hastalık						
Selül	16(19.5)	2(16.7)	0.815	10(40)	1(20)	0.397
Malin	66(80.5)	10(83.3)		15(60)	4(80)	
Anti-tümör globülin(ATG)						
Yok	51(72.9)	6(66.7)	0.697	14(58.3)	3(50)	0.713
Var	19(27.1)	3(33.3)		10(41.7)	3(50)	
Siklofosamid (PTCy)						
Yok	40(57.1)	4(44.4)	0.470	14(58.3)	1(16.7)	0.068
Var	30(42.9)	5(55.6)		10(41.7)	5(83.3)	
GVHD prophylaxis						
Yok	59(84.3)	6(66.7)	0.193	23(95.8)	5(83.3)	0.272
Var	11(15.7)	3(33.3)		1(4.2)	1(16.7)	
Aşılama						
Yok	35(41.7)	9(75)	0.030	5(19.2)	3(50)	0.117
Var	49(58.3)	3(25)		21(80.8)	3(50)	
Aşı tipi						
İnaktive mRNA	15(31.3)	0(0)	0.249	9(45)	1(33.3)	0.704
Var	33(68.8)	3(100)		11(55)	2(66.7)	
COVID-19 tanısı						
Yok	57(67.9)	9(75)	0.618	19(73.1)	4(66.7)	0.753
Var	27(32.1)	3(25)		7(26.9)	2(33.3)	
PCR						
Yok	53(62.4)	6(50)	0.412	25(96.2)	6(100)	0.625
Var	32(37.6)	6(50)		1(3.8)	0(0)	

Alıcıların anti-spike antikor grafiğinin her grup için bazal, 3. ay ve 6. ayda dağılımı



■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

SS-18

Referans Numarası: 93

ERİŞKİN ORAK HÜCRELİ ANEMİ HASTASINDA BÖBREK VE KEMİK İLİĞİ NAKLİ. DUAL TRANSPLANT OLGUSU

Mahmut Yeral¹

¹Başkent Üniversitesi, Dr. Turgut Noyan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Erişkin Hematoloji Nakil Ünitesi

²Medicana International Ankara Hastanesi, Böbrek Nakil Merkezi,

SCD (homozigot Hb SS) ve son dönem böbrek yetmezliği olan 32 yaşında bir kadın hasta böbrek nakli için değerlendirildi. Hastanın öyküsünde 3 yıldır proteinüri ve giderek 15 ml/dk'nın altına düşen glomerüler filtrasyon hızı vardı. Bu nedenle hemodiyalize ihtiyaç duyuldu. Doku tiplemesi, hastanın gönüllü böbrek vericisi olmayı kabul eden ve gerekirse hematopoetik kök hücreleri de bağışlayabilecek HLA uyumlu bir kardeşi olduğunu ortaya çıkardı. Bu nedenle hasta allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HSCT) de talep etmiştir. böbrek hasarına ek olarak avasküler nekroz, kırmızı hücre alloimmünizasyonu ve pulmoner hipertansiyon (triküspit yetersizliği jet hızı 2,8 m/s) gibi tipik allojenik nakil endikasyonlarına sahip. Renal transplantasyondan 1 ay sonra tekrar başvurdu. Hastanın doktorlarıyla işbirliği içinde, grefti korumak amacıyla (alloimmünizasyona rağmen), Hb seviyesini 9-10 mg/dL civarında ve HbS <30'da tutmak için 4-6 hafta aralıklarla kırmızı hücre değişimi uygulandı. Hasta immünsüpresif ilaçlar olan sirolimus, prednizolon ve mikofenolat mofetil almaktaydı. Böbrek naklinden 6 ay sonra risk değerlendirmesi yapıldı. Demir yükünden dolayı şelasyon tedavisine (deferasiroks) ve hidroksiüreye hazırlık rejiminden 48 ve 24 saat öncesine kadar devam edildi. Periferik kan kök hücreleri, HbS göstermeyen aynı HLA 10/10 uyumlu kardeş donörden granülosit koloni uyarıcı faktör (filgrastim) ile toplandı. Hastaya -8 ve -7. günlerde 14,5 mg/kg dozunda siklofosamid (Cy) (Endoxan; Baxter,

Deerfield, IL, ABD), -7 ila -3. günlerde 25 mg/m² fludarabin (Flu), -7 ila -3. günlerde 0,8 mg/kg bid dozunda busulfan (Bu) içeren miyeloablatif olmayan bir rejim uygulanmıştır. 8 mg/kg bid -4 ve -3. günlerde ve tavşan anti-T lenfosit globin (Grafalon; Fresenius, Bad Homburg, Almanya) 10 mg/kg dozunda -7 ila -5. günlerde, ardından 200 cGy toplam vücut ışınlaması -1. günde tek doz olarak uygulanmıştır. GvHD'nin önlenmesi için sirolimus, prednizolon veya mikofenolat mofetilde herhangi bir değişiklik yapılmadı. Hedeflenen kök hücre sayısı $\geq 8 \times 10^6$ CD34+ hücre/kg idi. Hastaya nakil sonrası Cy +3 ve +4. günlerde 33 mg/kg/gün intravenöz olarak verildi. Hasta allo-PBSCT'den sonra 20. günde nötrofil engraftmanına ulaşmıştır. Nötropenik dönemde, kateter kaynaklı bir febril atak ile birlikte 1. derece mukozit meydana geldi. Akut veya kronik GvHD gelişmedi ve geç dönemde hastaneye yatış gerektirecek ciddi bir komplikasyon olmadı. Hastada 8. ayda zona zoster enfeksiyonu ve 9. ayda steroidle ilişkili sekonder diyabet gelişmiştir. Hasta +100. gün ve sonrasında tam donör kimerizmine ulaşmıştır. Bu süre zarfında Hb düzeyi ve böbrek fonksiyonu normale dönmüştür. Hasta halen takip altındadır ve allo-PBSCT'den 36 ay sonra ve böbrek naklinden 42 ay sonra immünosupresif tedavi alırken klinik durumu iyi olmaya devam etmektedir. Demir yükünü azaltmak için flebotomi ile birlikte demir şelasyon tedavisi uygulanmaktadır.

Tartışma: Kronik böbrek yetmezliği olan SCA hastaları, ilaç dozlarının ayarlanmasındaki güçlük, toksisite ve artan mortalite riski nedeniyle genellikle kemik iliği naklinden dışlanmaktadır. Ancak son zamanlarda, allo-HSCT protokollerinin toksisitesinin azalması, organ hasarı olan SCD hastaları için tedavi beklentisini artırmıştır.

Literatürde ikili solid organ transplantasyonu ve allo-HSCT uygulanan birkaç hasta bildirilmiştir. Sonuç olarak, böbrek nakli yapılan SCD hastalarının donörleri alıcı ile HLA uyumlu olabilir. Bu donörler periferik kan kök hücrelerinin bağışlanmasına da rıza gösterirse, allo-HSCT böbrek greftinin vazo-oklüzif olaylardan zarar görmeyeceği uygun bir zamanda başarıyla gerçekleştirilebilir.

Bu rapor, yetişkin SCA hastaları için kullanılan mevcut protokollerin düşük toksisite ve kalıcı engraftman sayesinde tedavi şansı sağlayabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Orak hücreli anemi, kemik iliği nakli, böbrek nakli, dual transplant

Kaynaklar

1. Natarajan K, Townes TM, Kutlar A. Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT, editors. Williams hematology, 8th edn. New York: McGraw Hill; 2010. p. 667–700.
2. McPherson Yee M, Jabbar SF, Osunkwo I, et al. Chronic kidney disease and albuminuria in children with sickle cell disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6(11): 2628–33.
3. Guasch A, Navarrete J, Nass K, Zayas CF. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlates of progressive renal failure. J Am Soc Nephrol. 2006; 17(8): 2228–35.
4. Yeruva SL, Paul Y, Oneal P, Nouraie M. Renal Failure in Sickle Cell Disease: Prevalence, Predictors of Disease, Mortality and Effect on Length of Hospital Stay. Hemoglobin. 2016; 40(5): 295–299.
5. Gérardin C, Moktefi A, Couchoud C, et al. Survival and specific outcome of sickle cell disease patients after renal transplantation. Br J Haematol. 2019; 187(5): 676–680.
7. Huang E, Parke C, Mehrnia A, et al. Improved survival among sickle cell kidney transplant recipients in the recent era. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28(4): 1039–46.

Pediatric Konular

SS-19

Referans Numarası: 17

ÇOCUKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI PTLH SIKLIĞI, ÖZELLİKLERİ VE SONUÇLARI: 21 YILLIK TÜRKİYE DENEYİMİ

Fatih Erbey¹, Musa Karakükçü², Gülcihan Özek³, Ülker Koçak⁴, Vedat Uygun⁵, Ebru Yılmaz², Serap Aksoylar³, Barış Malbora⁶, Safiye Suna Çelen⁷, Alper Özcan⁸, Zühre Kaya⁴, Seda Öztürkmen⁹, Koray Yalçın⁷, Avni Atay⁶, Mehmet Ertem⁸, Namık Yaşar Özbek⁹, Funda Tayfun Küpesiz¹⁰, Ömer Doğru¹¹, Arzu Akyay¹², Barbaros Şahin Karagün¹³, Fatma Aslan¹⁴, Başak Adaklı Aksoy¹⁵, Davut Albayrak¹⁶, Savaş Kansoy³, Bülent Antmen¹³

¹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

²Eriyos Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

⁵İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya Medical Park Hastanesi, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

⁶Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

⁷Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Medical Park Hastanesi, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

⁸Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

⁹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

¹⁰Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

¹¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

¹²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

¹³Adana Acibadem Hastanesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

¹⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

¹⁵Bahçelievler Medical Park Hastanesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

¹⁶Samsun Medical Park Hastanesi, Çocuk Hematoloji/onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojeneik Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası post-transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) nadir ancak ciddi bir komplikasyondur.

Amaçlar: Türkiye'de çocuklarda HKHN ilişkili PTLH'nin sıklığını, yönetimini ortaya koymak ve sonuçları etkileyen prognostik faktörleri belirlemek.

Yöntemler: Veriler 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2021 yılları arasında allojeneik nakil yapılan, toplam 15 pediatrik merkezden retrospektif olarak toplanmıştır.

Sonuçlar: Bu dönem içerisinde 15 merkezde, toplam 6316 allojeneik HKHN yapılmış olup, bu olguların 38'i PTLH tanısı aldı. Buna göre sıklık %0.6 idi. PTLH tanısı HKHN'den median 131 gün sonra konuldu.

Dört olgu nakil öncesi EBV seronegatif olup, donörleri seropozitif idi. 3 olgu EBV seropozitif olup, donörleri seronegatif idi. Geriye kalan 31 olgunun hem kendileri hemde donörleri seropozitif idi.

Tanı sırasında ateş, halsizlik, lenfadenopati, karın ağrısı ve kilo kaybı en sık semptomlar olup, 8 olgu asemptomatik idi. Hastaların 15'inde sitopeni, 3'ünde makrofaj aktivasyon sendromu bulguları, 16'sında gastrointestinal sistem tutulumu, 6 olgu da santral sinir sistemi (SSS) tutulumu ve 5 olguda akciğer tutulumu vardı.

PTLH tanı anında sadece 1 olguda kanda EBV viral yük saptanmadı. Bu olgu semptomatik olup, radyolojik olarak mesane arkasında sağ üreteri saran bir kitle vardı. Yapılan biyopside B hücreli NHL tanısı aldı. Diğer olgularda kanda EBV viral yük pozitif idi.

Olguların 15'i klinik, radyolojik ve EBV-DNAemi ile tanı alırken, 8'i asemptomatik olup sadece EBV-DNAemi varlığına göre tanı aldılar. 15 olgu biyopsi ile tanı aldı. Biyopsi yapılan olguların 3'ü erken/polimorfik PTLH iken, 12'si monomorfik PTLH (5 DBBHL, 5 B-NHL, 1 marjinal zon lenfoma, 1 Hodgkin lenfoma) idi.

Asemptomatik olup, EBV-DNAemi ye göre tedavi edilen 8 olgunun tümü rituksimab alırken, 5'inde ek olarak immünosupresyon da azaltıldı. Klinik, radyolojik ve EBV-DNAemi'ye göre tanı alan 15 olgunun, 10'una immünosupresyon azaltılmasıyla birlikte rituksimab, 3 olguya sadece rituksimab, bir olguya immünosupresyon azaltılmasıyla birlikte rituksimab + kemoterapi verildi. Biyopsi ile erken/polimorfik PTLH tanısı alan 2 olguda sadece immünosupresyon azaltıldı. Diğer olgu ileus nedeniyle cerrahi oldu ve 8 doz rituksimab tedavisi aldı. Biyopsi ile malign lenfoma tanısı alan 12 olgunun bir tanesi tedavi alamadan kaybedildi, 4 olgu sadece rituksimab, 3 olgu rituksimab + kemoterapi, bir olgu rituksimab + kemoterapi + cerrahi, bir olgu rituksimab + kemoterapi + radyoterapi ve 2 olgu sadece kemoterapi ile tedavi edildi.

Ölen 9 olgunun 6'sı PTLH ilişkili kaybedilirken, bir olgu ALL relapsı, bir olgu AML relapsı ve bir olgu da GVHH nedeniyle kaybedildi. Buna göre PTLH'ya bağlı mortalite %15.7 idi. Ölen olguların 5'i monomorfik PTLH olup, 4'ü PTLH ilişkili kaybedilirken, biri altta yatan AML'nin relapsı nedeniyle kaybedildi. Ölen olguların 3'ü klinik, radyolojik ve EBV-DNAemi'ye göre tanı almıştı. Bu olguların 2'si PTLH ilişkili kaybedilirken, bir olgu PTLH remisyonunda iken altta yatan ALL'nin relapsı nedeniyle kaybedildi. Ölen olguların biri asemptomatik grupta olup, EBV-DNAemi kontrol altında iken GVHH nedeniyle kaybedildi.

Hayatta kalanlar için PTLH tanısından sonra ortalama takip süresi 34 ay olup, 3 yıllık genel sağkalım (OS) %76.3 idi. Cinsiyet, primer hastalık, nakil tipi, donör, hazırlama rejimi, ATG kullanımı, steroid kullanımı, akut yada kronik GVHH varlığı, eş zamanlı CMV reaktivasyonu olup olmaması, tanı anında sitopeni varlığı ve GIS tutulumu ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Sadece PTLH tanısı sırasında SSS tutulumu olması kötü OS ile ilişkili bulundu.

Sonuçlar: Allojeneik nakil olgularının yalnızca küçük bir kısmına PTLH tanısı konuldu. İmmün supresyonu azaltma ve rituksimab temelli tedaviler ağırlıklı olarak tercih edildi. Özellikle SSS tutulumu olan olgularda prognoz kötüydü.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik Kök hücre nakli Posttransplant lenfoproliferatif hastalık

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-20

Referans Numarası: 49

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI KIZ HASTALARDA GONADAL FONKSİYON VE OVER REZERVLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ecce Tuğba Vuran¹, Elif Unal İnce², Merih Berberoğlu³, Yavuz Emre Şükür⁴, Dilber Talia İleri², Hasan Fatih Çakmaklı², Mehmet Ertem²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Gonadal yetersizlik veya yetmezlik, hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası artan sağ kalım oranlarıyla birlikte en sık görülen geç komplikasyonlardır. Bu önemli geç komplikasyon için bugüne kadar yapılmış çalışmaların azlığı ve yayınlanan verilerin sınırlı olması nedeniyle merkezimizde yapılan nakiller incelendi.

Gereç ve Yöntem: 1996-2023 yılları arasında Ankara Üniversitesi Pediatrik Hematoloji HKHN Ünitesi'nde 10 yaş ve üzeri kız çocuklarına yapılan ve HKHN sonrası en az 1 yıl izlemi olan hastalar incelendi. Retrospektif dosya bilgilerinin [demografik veriler, nakil ilişkili veriler (nakil yaşı, primer hastalığı, nakil öncesi verilen tedaviler, hazırlama rejimi, verici ve uyum durumu, eşdeğer siklofosfamid dozu, TBI alma durumu, hazırlama rejimleri, nakil sırasındaki menarş durumu, nakil sonrası izlem süresi), endokrinoloji veya jinekolojik vizitleri (fizik muayene ve pubertal gelişim durumu; FSH, LH, E₂ Anti müllariyen hormon düzeyleri (AMH) ve Antral follikül sayısı (AFC), uterus ile overlerin durumları)] yanı sıra anketle hastalara ulaşıp evlilik, gebelik son durumları ve gebelik öyküleri öğrenildi. Gonadal yetersizlik veya yetmezlik tanıları hastaların bulgularının (fizik muayene bulguları, hormon incelemeleri, radyolojik incelemeler ve HRT gereksinimi) Çocuk Endokrinolojisi Bilim dalı ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı ile değerlendirilip sınıflandırıldı.

Bulgular: Verilerine ulaşılabilen 91 hasta değerlendirildi. Ortanca HKHN sırasındaki yaşı 10,83 yıl (1,02-18,97 yıl), retrospektif verilerin değerlendirildiği sırada ortalama yaş 22,02 yıl (10-36,9), izlem süresi ortalama 4202 gün (415-8768 gün) bulundu. Hastaların %36,26'sı (33/91) malign, %63,73'ü (58/91) benign hastalık tanısına sahipti. Çalışmada gonadal yetersizlik sıklığı %65,93 (n=60/91) saptandı. Risk faktörleri içerisinde ileri yaşta nakil (<13 yaş; ≥13 yaş, p=0,011), HKHN öncesi menarşın gerçekleşmesi (p=0,011), myeloablatif hazırlama rejimi (p=0,002), hazırlık rejiminde eşdeğer siklofosfamid dozu (CED) ≥8000 mg/m² ve üstü alkileyici uygulanması (p=0,03), TBI içermeyen hazırlık rejimlerde ≥8000 mg/m² ve üstü CED skoru (p=0,21), hazırlık rejiminde busulfan kullanımı (p=0,029), akraba dışı vericiden nakil olması (p=0,03) gonadal yetersizlik ile ilişkili bulundu. Talasemi majör Class III hastalarında Class I-II'ye kıyasla gonadal yetersizlik daha sık görüldü (p=0,008). Myeloablatif rejim uygulanmayan

Akkiz Aplastik Anemili hastalarda (4/4) gonadal fonksiyon korunurken, Fanconi Aplastik Anemili hastalarının %40'ında (4/10) gonadal yetersizlik gelişti. Hastaların grade 2 ve üstü akut GVHH gelişme durumu (p=0,186), orta-ağır GVHH gelişme durumu (p=0,227); hastalıkların malign ve benign olarak ayrılması (p=0,103), hastalara TBI uygulanma durumu (p=0,192), tek başına yüksek CED skoru (0,073) gonadal yetersizlikle ilişkili saptanmadı.

Ovaryen rezerv için hastalara AMH ve AFC ile değerlendirme yapıldı ve 58/91 hastada AMH verisine ulaşıldı, hastaların tümünde AMH <1,2 pg/ml olarak düşük bulundu (ortalanca: 0,01; 0,01-0,53). AFC, 6/61 hastada yeterli (>5) iken, 17/61 hastada 1-2 adet follikül bulundu, 38/61'inde antral follikül saptanmadı.

On sekiz yaş üstü 66 hastadan 19'u evlilik bildirdi ve biri otolog over retransplantasyonu sonrası IVF ile olmak üzere toplam 9 hastada gebelik gerçekleşti. On üç gebelikten 12 bebek doğdu ve doğan bebeklerde konjenital anomali gözlenmedi, 35 hafta öncesi doğum ile SGA doğum yoktu.

Sonuçlar: HKHN sonrasında gonadal yetersizlik hastaların yarısından fazlasını etkilemektedir. HKHN sonrası gonadal yetersizlik, over rezerv düşüklüğü ve infertilite için hastalar risk altındadır. Hem HKHN öncesi hem de HKHN sonrası hastaların gonadal ve fertil fonksiyonlarının değerlendirilmesi, yakın takip edilmesi ve korunması için over koruyucu yaklaşımların uygulanması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Kök hücre nakil sonrası gonadal yetersizlik ve yetmezlik, over rezervi

HKHN sonrası gerçekleşen gebelikler								
Hasta	Tanısı	HKHN yaşı	Hazırlama rejimi	HKHN Yılı	M.A.	Gebelik yaşı	Gebelik şekli	Natal Öykü
1	AML	16,2	BU + CY CED: 9388	2009	+	G1:29yaş G2:30yaş	Spontan Spontan	NY/T/AGA NY/T/AGA
2	TM-C III	14,11	Pesaro 26 CED: 9035	2003	+	G1:27yaş G2:30yaş	Spontan Spontan	NY/T/AGA NY/GP/AGA
3	TM- C I	2,56	BU + CY CED: 25235	1999	+	G1:22	Spontan	C/S/GP/AGA
4	TM- C I	7,7	BU + CY CED: 11209	2001	+	G1:26	Spontan	C/S/T/AGA
5	MDS	7,13	BU+CY+MEL CED:13435	2003	+	G1:24	Spontan	C/S/T/AGA
6	AAA	14,97	CY + ATG CED: 6000	2009	-	G1:25	Spontan	C/S/T/AGA
7	AAA	17,31	CY + ATG CED: 6000	2009	-	G1:28 G2:31	Spontan Spontan	C/S/T/AGA 1.trimesterde abortus
8	AAA	14,0	CY+ATG CED:6000	2001	-	G1:26 G2:28	Spontan Spontan	NY/T/AGA NY/GP/AGA
9	TM-C III	17,03	Pesaro 26 CED:8505	2013	+	G1:27	IVF**	C/S/GP/AGA

NY: Normal vajinal yol ile doğum; C/S: Sezaryen ile doğum; T: term; GP: geç preterm; AGA: Gestasyon hastafına göre normal doğum ağırlığı; G: Gestasyon; S: spontan gebelik; IVF: invitro fertilizasyon;
BU: Busulfan; CY: Siklofosfamid; MA: Myeloablasyon durumu;
Pesaro 26: Hidroksiüre, Azotiyopürin, Fludarabin, Busulfan ve Siklofosfamid;
** Otolog over retransplantasyonu sonrası IVF

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-21

Referans Numarası: 91

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ HAZIRLIK REJİMİNDE TVI UYGULANAN ÇOCUKLAR DIABET GELİŞİMİ AÇISINDAN RİSK ALTINDA MIDIR?

Eymen Yılmaz¹, Barış Malbora³, Gönül Büyükyılmaz², Dilek Kaçar¹, Dilek Gürlek Gökçebay¹, Namık Yaşar Özbek¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Pediatrik Kit Ünitesi

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Kliniği

³Yeniyüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Pediatrik Kit Ünitesi

Giriş: Özellikle akut lenfoblastik lösemide (ALL), hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), sırasında tüm vücut ısınlama (TVI) hazırlık rejiminin önemli bir parçasıdır. Endokrin fonksiyon bozuklukları HKHN yapılan çocuklarda TVI bazlı hazırlık rejimlerinin önemli yan etkileridir. Çalışmamızda, akut lösemi (AL) tanısıyla HKHN yapılan hastaların hazırlık rejimi sırasında aldıkları TVI'nın kan şekeri regülasyonu üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: 2010-2023 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi ve Yeniüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Çocuk Kemik İliği Nakil Merkezlerinde akut lösemi tanısıyla 0-18 yaş arasında nakil yapılan, 5 yaşından büyük ve nakil sonrası en az bir yıl geçmiş hastalar çalışmaya dahil edildi. Kök hücre nakli hazırlık rejiminde busulfan bazlı myeloablatif kemoterapi veya TVI günde iki fraksiyon olmak üzere 3 gün içinde altı fraksiyon halinde toplam 12 Gy olarak verildi. HKHN yapılan hastalara ait demografik bilgiler, hazırlık rejimi, greftle ilgili veriler, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri dosyalarından geriye dönük olarak kaydedildi. Nakil sonrası poliklinik takiplerine gelen AL hastalarından oral glukoz tolerans testi (OGTT) için periferik damar yolu olarak 0.dakika kan örneği alındı, ardından 1,75gr/kg (maks 75gram) oral glukoz sıvısı içirildi. Takiben 30, 60, 90, 120. dakikalarda kan örnekleri alınarak glukoz ve insülin düzeyleri ölçüldü. Sonuçların değerlendirilmesinde diyabet tanı ölçütleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya, AL tanısı ile kemik iliği nakli yapılan 77 hasta (E/K: 49/28) alındı. Hastaların 67'sine (%87) ALL, 10'una (%13) AML tanısı ile HKHN yapıldı ve 45 (58%) hastaya hazırlık rejiminde TVI uygulandı. Verilen ortalama CD34+ hücre sayısı 5x10⁶/kg (IQR, 3.4-6.7), çekirdekli hücre sayısı ise 4,8x10⁶/kg (IQR, 2.6-7.4) idi. Hastaların HKHN yaşı ortalama 9,8±5,0 yıl, OGTT yapılma zamanı ise nakilden ortalama 3,3±2,2 yıl sonra idi. TVI alan ve almayan grup arasında cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKI SDS), HKHN yaşı, OGTT yapılmasına kadar geçen süre arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

TVI alan ve almayan gruplar arasında HbA1c, açlık ve tokluk kan şekeri değerleri açısından anlamlı fark yoktu. İnsülin pik değerleri ve toplam insülin değerleri TVI alanlarda istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0,007, p=0,016). OGTT ve HbA1c ile değerlendirilen hastalardan, TVI alanların 4'ünde (%9) ve almayanların 4'ünde (%13) bozulmuş glukoz toleransı (BGT), 4'ü TVI alan (%9) ve ikisi almayan (%6) toplam 6 hastada (%8) ise aşikar diyabet tespit edildi. Her iki grup arasında diyabet ve BGT açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). İnsülin direnci ile akut veya kronik GVHH, steroid kullanımı, ailede diyabet öyküsü arasında ilişki yoktu.

Tartışma: Yüksek riskli lösemili çocuklarda HKHN hazırlık rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda TVI içeren hazırlık rejimlerinin sadece yüksek doz kemoterapi içeren myeloablatif hazırlık rejimlerine kıyasla HKHN sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hasta sayısındaki artış ve bununla birlikte destekleyici bakımdaki ilerlemeler ile nakil sonrası hayatta kalan hasta sayısında artışa ve geç dönem etkilerinin tanınmasına olanak sağlamıştır. Endokrin organlar, kemoterapi ve ışınlamaya karşı oldukça hassas olduğu için, geç etkiler arasında endokrin komplikasyonlar en yaygın olanıdır. Hematopoetik kök hücre naklinin endokrin komplikasyonları arasında insülin ilişkili metabolik komplikasyonlar kısmen daha az bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda TVI uygulanan çocuk hastalarda insülin direnci tespit edilmiştir. Sonuç olarak insülin direnci DM gelişiminde bir basamak olması sebebi ile önemlidir. HKHN sonrası TVI alan hastaların takiplerinde periyodik olarak açlık glukoz değeri, OGTT ve insülin değerlerinin yakın izleminin yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kök hücre nakli, çocuk, diyabet, kan şekeri

Tablo 1. Hastaların nakil özellikleri

	Toplam n (%)	TVI alan n (%)	TVI almayan n (%)	p
Hasta sayısı	77 (100)	45 (58)	32 (42)	
Cinsiyet (E/K)	49/28 (64/36)	31/14 (69/31)	18/14 (56/44)	>0,05
Primer hastalık				0,009
ALL	67 (87)	43 (96)	24 (75)	
AML	10 (13)	2 (4)	8 (25)	
Nakil tipi				>0,05
Uyumlu akraba	45 (58)	28 (62)	17 (53)	
Uyumlu akraba dışı	30 (39)	16 (36)	14 (44)	
Haploidantik	2 (3)	1 (2)	1 (3)	
Kök hücre kaynağı				>0,05
Kemik iliği	31 (40)	18 (40)	13 (40)	
Periferik kan	46 (60)	27 (60)	19 (60)	
HLA uyumu				>0,05
10/10	57 (74)	33 (73)	24 (75)	
9/10	17 (22)	11 (24)	6 (19)	
Haploidantik	3 (6)	1 (3)	2 (6)	
GVHH profilaksisi				>0,05
Siklosporin A-metotreksat	63 (82)	36 (80)	27 (84)	
Post-transplant Cy-Siklosporin A-metotreksat	4 (7)	2 (5)	2 (6)	
Siklosporin A	9 (11)	7 (15)	2 (6)	
İnsülin Direnci	26 (35)	8 (26)	18 (41)	>0,05

Tablo 2. TVI alan ve almayan hasta gruplarının OGTT sonuçları

	Toplam n=77(%)	TVI alan hastalar n (%)	TVI almayan hastalar n (%)	p
Nötrofil engraftmanı (median gün; IQR)	14 (12-17)	15 (12-17.5)	14 (12-16.75)	>0,05
Platelet engraftmanı (median gün; IQR)	17 (13-28.5)	18 (14-28)	15 (12-29.5)	>0,05
İzlem süresi (median yıl; IQR)	2.7 (1.8-3.8)	2.8 (1.6-5.2)	2.5 (1.9-3.4)	>0,05
VKI SDS (median; IQR)	-0.09 (-1.1-1.1)	-0.09 (-1.1-1.2)	-0.07 (-0.0-1.05)	>0,05
Pik insülin (median mIU/ml; IQR)	74.9 (46.6-144.5)	101.7 (56.5-204)	57 (40-80.9)	0,007
Toplam insülin (median mIU/ml; IQR)	210.6 (111.8-373)	277.4 (134.1-567.6)	139.8 (100.3-258.3)	0,016
Hb A1c (median %; IQR)	5.4 (5.1-5.7)	5.4 (5.1-5.6)	5.3 (5.0-5.8)	>0,05
Açlık Glukoz (median g/dl; IQR)	88 (81-96)	88 (81-94)	88 (81-98)	>0,05
Glukoz 120.dk (median g/dl; IQR)	107 (86-123)	109 (89-132)	104 (80-119)	>0,05
HOMA-IR (median g/dl; IQR)	2.11 (1.44-3.98)	2.38 (1.54-4.72)	1.91 (1.18-2.98)	>0,05

■ Akut Lösemi

SS-22

Referans Numarası: 112

TEKRARLAYAN VEYA DİRENÇLİ LÖSEMİLİ PEDIATRİK OLGULARDA TVTC PROTOKOLÜ UYGULAMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merve Tellioğlu Sarıaslan¹, Ebru Yılmaz², Deniz Koçak Göl², Muhammed Mustafa Özdemir², Alper Özcan², Veysel Gök², Musa Karakükçü²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri

Giriş: Çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu lösemiler oluştururken, lösemilerin yaklaşık %97'sinden akut lösemiler sorumludur. Beş yıllık sağkalım oranları ALL tanılı çocuklarda yaklaşık %85, AML tanılı çocuklarda ise %55 olarak bildirilmiştir (1,2). Bununla birlikte uygulanan tedavi protokolleri tekrarlayan veya dirençli lösemili olgularda yetersiz kalmakta ve bu hastalarda uzun süreli hastalısız sağkalımlara nadiren ulaşılmaktadır (3). Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), bu hastalara hayatta kalma konusunda en iyi şansı sunar. Bu nedenle uygun hastalar güvenli ve etkili bir relaps protokolüne tabi tutularak remisyon sağlandıktan sonra nakle alınmalıdır. Çalışmamızda tekrarlayan veya dirençli lösemili çocuklarda

topotekan, vinorelbin, tiotepa ve klofarabin (TVTC) rejimini kullanarak allojenik HKHN yaptığımız olgularda deneyimimizi ve hastaların tedavi yanıtlarını sunmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Merkezinde takip edilen, tekrarlayan/dirençli ALL, AML veya bifenotipik ALL sebebiyle TVTC protokolü verilen 14 pediatrik olgu dahil edildi. Hastalara TVTC protokolü gereği; Topotekan 1 mg/m²/gün (0-4. Günler), Vinorelbin 20 mg/m²/doz (0, 7, 14. Günler), Thiotepa 15 mg/m²/doz (Gün), Klofarabin 40 mg/m²/gün (3-7. Günler) verildi. Hastaların çoğuna 8. Günden itibaren TMP-SMX ile antimikrobiyal profilaksi, flukanazol veya vorikonazol ile mantar profilaksisi, asiklovir ile antiviral profilaksi uygulandı. 8. günde GCSF 5 mcg/kg/gün başlandı. Yanıtı değerlendirmek için protokol sonunda kemik iliği değerlendirmesi yapıldı. Olgularla ilgili genel bilgiler ve tedavi yanıtları bildirimizde sunuldu.

Bulgular: Bu çalışmada 10 erkek, 4 kız olmak üzere toplam 14 olgu sunuldu. Hastaların 4'ü ALL, 8'i ALL, 2'si bifenotipik ALL tanısına sahipti. 7 hastaya HKHN öncesi 2 kez, 7 hastaya 1 kez TVTC verildi. TVTC sonrası kemik iliği incelemesi yapılan hastaların remisyon durumları değerlendirildi. 2 kez TVTC verilen 7 hastanın 6'sında(%85) tam remisyon sağlandı. 1(%7) hastada remisyon sağlanamadı. 1 kez TVTC verilen 7 hastanın 4'ünde(%57) tam remisyon sağlanmış olup 1'inde(%14) kısmi yanıt alındı. Hiçbir hastaya 2 künden fazla tedavi uygulanmadı. TVTC verilen 14 hastanın 2'sinde(%14) TVTC tedavisi sonrası kemik iliği incelemesinde yanıt alınmadı. 12(%85) hastada tam remisyon/kısmi remisyon sağlandı. Tam remisyon/kısmi remisyon sağlanan 12 hastadan 6'sı doğrudan nakle girdi. 4'üne derin remisyon amacıyla monoklonal antikor verilmesi ardından nakil yapıldı. 2 hasta katater enfeksiyonuna bağlı sepsis sebebiyle nakle girmeden kaybedildi. Nakle alınan 11 hastanın 6'sına haploidentik, 4'üne tam uyumlu akraba dışı vericiden, 1'ine tam uyumlu akraba vericiden nakil yapıldı. Hastaların myeloid engraftmanı ve trombosit engraftmanları ortalama 16. günde gerçekleşti. TVTC tedavisi olarak nakil yapılan 11 hastanın 5'i nüks oldu. Nüks olan hastaların hepsi refrakter hastalık ve enfeksiyon sebebiyle kaybedildi. Nüks olmayan hastalardan 4'ü nakil sonrası en sık katater ilişkili enfeksiyona bağlı olarak kaybedildi. 1 hasta HSCT'yi takiben 4 yılı aşkın süredir remisyonda yaşamaktadır.

Tartışma: TVTC protokolü tekrarlayan/dirençli lösemili çocuklarda kemik iliği remisyonunun sağlanması ve hastaların HKHN'e başarılı bir şekilde geçişinin sağlanması için kabul edilebilir toksisite profiline sahip bir rejimdir. Bizim kliniğimizde de TVTC protokolü verilen olguların %45'i doğrudan olmak üzere toplamda %78'i remisyon sağlanarak HKHN'e alındı. Bu rejimde febril nötropeni ve ağır enfeksiyöz komplikasyonlar sıklıkla gözlemlendi. Bu sebeple TVTC protokolü uygulanacak olan tüm hastalar için agresif bir profilaktik antimikrobiyal rejim uygulanması gerekmektedir. TVTC protokolünün geliştirilmesi ve etkinliğinin artırılması ile tekrarlayan/dirençli lösemili olgularda daha az toksisite ile nakil öncesi hastalarda indüksiyon rejimi olarak kullanılması sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Refrakter/Relaps Lösemi, TVTC, Kemik İliği Nakli

Kaynaklar

1. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: Where are we going and how do we get there? Blood 2012; 120: 1165-1174.
2. Rubnitz JE, Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2012; 159: 259-276.
3. Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: Results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. Leukemia 2010; 24: 1422-1428.

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-23

Referans Numarası: 58

ÇOCUKLARIN GÖZLERİNDEN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: NİTEL ARAŞTIRMA

Hayriye Daloğlu¹, Nihan Tezer², Vedat Uygun³, Seda Öztürkmen³, Gülsün Akarsu⁴, Akif Yeşilipek⁴

¹Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Hkhn Ünitesi; ²Antalya Bilim Üniversitesi

³Antalya Belek Üniversitesi, Psikoloji Bölümü,

⁴Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Hkhn Ünitesi; ⁵İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi

⁶Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Hkhn Ünitesi,

Giriş: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulanan çocuklar nakil-ilişkili yaşamı tehdit eden risklerin yanı sıra uzun hastanede yatış ve izolasyon süreçleri nedeniyle psikososyal komplikasyonlar açısından da risk altındadırlar.

Tedavinin akut fazındaki duygusal işlevsellikte bozulmanın, yüksek düzeyde endişe ve azalan iletişimin, nakil sonrası geç dönemde de sağlık ile ilişkili yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etki yarattığı görülmüştür.

Nakil süreci ile ilgili çocukların kendi deneyimlerini yansıtan çok az sayıda nitel çalışma mevcuttur, literatür taramasında ülkemizde benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, hematopoetik kök hücre nakli uygulanmış çocukların yatarak tedavi gördükleri döneme ilişkin deneyimlerinin, algıladıkları stress etkenlerinin ve baş etme yöntemlerinin ortaya konması amaçlanmış ve betimleyici, kesitsel bir çalışma planlanmıştır.

Yöntem ve Hastalar: Çalışma niteliksel, betimleyici bir analiz çalışmasıdır. HKHN uygulanmış çocuklara, hastanede yatarak tedavi gördükleri döneme ilişkin somatik ve duygusal deneyimlerinin ortaya konabilmesi için dört ana temadan bu çalışma için oluşturulan yansıtıcı "cümle tamamlama formu" uygulanmıştır.

Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik HKHN ünitesinde, nakil uygulanmış, poliklinik izlemi devam eden 7-18 yaş arası, 43 hastaya, doktorları tarafından yapılan kısa bir açıklama sonrasında bu formlar gönüllü hastalara verilmiş, mahremiyetleri sağlanarak doldurmaları sağlanmıştır. Doldurdıkları metinlerin değerlendirilmesinde literatüre uygun içerik analizi aşamaları izlenmiştir. Ana temalar uyarıların tedavi, tedavi ekibi, tedavi ortamı, kayıplar ve beklentiler olarak organize edilmesiyse sağlanmıştır. Tedavi, tedavi ekibi ve tedavi ortamı temaları fiziksel ve duygusal olarak iki kategoride ayrıştırılarak kodlanmıştır. Duygusal cevaplar Plutchik'in Duygu Çarkıfeleği çerçevesinde alt kodlara atanmıştır. Kayıplar ve beklentiler teması ise izolasyon, kayıp ve sosyal destek olarak alt kodlara ayrıştırılmıştır.

Katılımcıların görüşleri ile elde edilen verileri açıklayabilecek kavramlara ve ilişkilere ulaşılmıştır. Özetlenen ve yorumlanan veriler içerik analiziyle derinlemesine bir işleme tabi tutulmuş, kavramlar ve kavramlar arası ilişkiler yapılandırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 43 hastanın (kız/erkek:19/24, hematolojik malignite/non-malign hastalık: 21/22) ortalama yaşı 11,4 yıl (0,85-17,7), ortalama yatış süresi 44 gün (19-191 gün) idi. Anketin uygulandığı tarihte hastaların izlem süresi ortalama 15 ay (1,6-101 ay) idi. Bu hastaların yaklaşık yarısının (22/43) nakil süreci sonrasında en az bir kez yeniden yatarak tedavi gördükleri, 20 hastanın tedavisinin devam ettiği, 23 hastanın ise kontrol izleminde olduğu görüldü.

Altta yatan hastalıklarından bağımsız olarak, çocukların ağırlıklı olarak yatarak tedavi ile ilgili olumsuz bir deneyim tarifledikleri, non-malign hastalığa sahip olanların olumsuz deneyimlerin yanı sıra "sağlıklarını kazandıran" yanından sözettiği görüldü. Bütün çocukların fiziksel acı içeren deneyimlerden daha sık yaşadıkları duygusal, sosyal zorlukları ifade ettikleri görüldü. Genel olarak çocukların kayıpla ilişkili uyarılara verdikleri cevapların kaygı yaratan durumlarla sorun odaklı değil, duygu odaklı baş etmeye çabaladıkları ve kaçınma tepkilerinin eşlik ettiği şekilde yorumlanmış ve duygu odaklı baş etmede özellikle hemşirelerden beklentilerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Kayıp uyarılarına verilen cevaplarda sağlık ve eğlence temalarının baskın olduğu görülmüştür. Katılımcıların ölüm yerine "iyleşmeme"/"işlerin kötüye gitmesi"/"kötü şeyler olması" ifadelerini kullanmaları dikkat çekici bulunmuştur.

Sonuç: Uzun ve zahmetli tedavi süreçlerinden geçen HKHN uygulanmış çocukların öznel deneyimlerinin nitel çalışmalar aracılığıyla ortaya konması, psikolojik stresin azaltılması konusundaki müdahaleler için yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: hematopoetik kök hücre nakli, çocuk, psikososyal zorluklar, nitel çalışma

Kaynaklar

1. Baltacı, A. (2017). Nitel Veri Analizinde Miles-Huberman Modeli. Ahi Evran Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, 3(1), 1-14.
2. Maxwell, J. A. (2008). Designing a qualitative study (Vol. 2, pp. 214-253). The SAGE handbook of applied social research methods.
3. Mosher, C. E., Redd, W. H., Rini, C. M., Burkhalter, J. E., & DuHamel, K. N. (2009). Physical, psychological, and social sequelae following hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer, 18(2), 113-127.
4. Packman, W., Weber, S., Wallace, J., & Bugescu, N. (2010). Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients, siblings and parents: a review. Bone marrow transplantation, 45(7), 1134-1146.

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

SS-24

Referans Numarası: 51

TALASEMİLİ ÇOCUKLARDA AKRABA DIŞI TAM UYUMLU DÖNÖR VE TEK LOKUSTA HOMOZİGOT UYUMSUZ DÖNÖR SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASISafiye Suna Çelen¹, Vedat Uygun^{3,5}, Koray Yalçın^{1,4}, Hayriye Daloğlu^{3,6}, Suleimen Zumtayev², Seda Öztürkmen³, Merve Damla Pınar³, Gülsün Karasu^{2,3}, Akif Yesilipek^{2,3}¹Bahçeşehir Üniversitesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul²Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul³Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya⁴Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Biyoteknoloji, İstanbul⁵İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul⁶Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Antalya

Amaç: Beta talasemi hastalarında bugün için en yaygın uygulanan kütatif tedavi seçeneği hematopoetik kök hücre naklidir (HKHN). Tam uyumlu akraba dışı donörlerden yapılan nakillerin sonuçları cesaret verici olsa da, tek lokusta homozigot uyumsuzluk taşıyan donörlerden yapılan nakillerin sonuçları hakkında henüz yeterince veri yoktur. Bu çalışmada, tam uyumlu (10/10) akraba dışı donörlerden yapılan nakil sonuçlarını, tek lokusta homozigot uyumsuzluk (9/10) taşıyan donör sonuçları ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Medicalpark Antalya ve İstanbul Göztepe Hastaneleri Pediatrik Kemik İliği Nakil ünitelerinde Aralık 2012 ile Aralık 2022 tarihleri arasında akraba dışı donörden HKHN yapılan beta talasemi majörlü 149 çocuk hasta dahil edildi. Veriler kayıtlardan geriye dönük olarak elde edildi. HLA tiplendirmesi yüksek çözünürlüklü analizle yapıldı. Tek lokusta homozigot bir donör ile aynı lokusu heterozigot olan bir alıcı birlikteliği greft-versus-host yönünde 9/10 homozigot uyumsuzluk olarak tanımlandı. Gruplar arasında sonuçları karşılaştırmak için talasemisiz sağkalım (TFS), kronik greft versus host hastalısız sağkalım (TGFS) ve genel sağkalım (OS) değerlendirildi.

SONUÇLAR: Medyan takip süresi 57 ay (12-133 ay) olarak tespit edildi. Hastaların 127'sine tam uyumlu (10/10) donörden, 22'sine ise tek lokus homozigot uyumsuz (9/10) donörden HKHN uygulandı. Uyumsuz lokus 20 hastada HLA-A ve 2 hastada ise HLA-C olarak saptandı. Hastaların nakil bilgileri ve sağkalım sonuçları Tablo 1'de sunulmaktadır. Çalışmamızda tek lokusta homozigot uyumsuzluk taşıyan nakiller ile tam uyumlu grup arasında sağkalım analizleri açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır.

Tartışma: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli sayesinde dünya çapında birçok çocuk beta talasemi hastalığından kurtulmuştur. Ancak hala birçok hasta için 10/10 HLA uyumlu bir donör gerekliliği bu tedavinin önünde ciddi bir engel teşkil etmektedir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, HLA-A ve HLA-C lokuslarında homozigot uyumsuzluk taşıyan donörlerin, tam uyumlu donörlerle karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir. Tercih edilen homozigot uyumsuz lokusların, etkinlik ve güvenliğinin belirlenmesi için geniş hasta gruplarıyla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Beta Talasemi, Kök Hücre Nakli, Akraba Dışı Donör, HLA doku uyumu

Tablo 1. Akraba Dışı Donör HKHN Sonuçları

	MUD 10/10	MUD 9/10 GvH yönünde homozigot uyumsuz
N	127	22
cGVHH		
var	18	1
yok	109	21
GREFT YETMEZLİĞİ		
var	1	0
yok	126	22
SAĞKALIM		
10 yıllık OS	97.6% (95% CI 94.8-100)	95.5% (95% CI 86.7-100)
10 yıllık TFS	96.8% (95% CI 93.6-100)	95.5% (95% CI 86.7-100)
10 yıllık TGFS	93.6% (95% CI 89.2-98.0)	95.5% (95% CI 86.7-100)
cGVHH: kronik greft versus host hastalığı, OS: genel sağkalım,	TFS: talasemisiz sağkalım,	TGFS: talasemi ve greft versus host hastalısız sağkalım

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

SS-25

Referans Numarası: 64

TİP VI MUKOPOLİSAKKARİDOZ HASTALARINDA HEMATOPOPETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİVedat Uygun¹, Gülsün Karasu², Koray Yalçın^{3,4}, Seda Öztürkmen⁵, Safiye Suna Çelen³, Hayriye Daloğlu⁶, Suleimen Zumtayev², Akif Yesilipek²¹İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medicalpark Antalya Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya²Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul³Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul⁴Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul⁵Medicalpark Antalya Hastanesi, İstanbul⁶Antalya Bilim Üniversitesi, Antalya

Giriş: MPS VI hastalarında enzim replasman tedavisi (ERT) yerine hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) uygulamasının etkinliği henüz bilinmemektedir. Bu hastalarda genelde HKHN'den kaçınmanın nedeni, nakillerdeki hazırlık rejiminin toksisitesi ve izlemdeki komplikasyonlardır. MPS VI'da HKHN ile ilgili verilerin çoğu az sayıda olgu içeren çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmaların en geniş serisinde hastaların çoğu 2000 yılı önceki hastaları içermişi ve yüksek oranda GVHD ve mortalite ile sonuçlanmıştır. Bu durum, yeni gelişmeler ve daha az toksik hazırlık rejimleri ile nakil uygulanmış hastaları içeren çalışmaların gerekliliğini göstermektedir.

Yöntem: Bu tek merkezli çalışmada, Kasım 2021 ve Temmuz 2023 tarihleri arasında allojenik HKHN uygulanan 17 MPS VI hastası retrospektif değerlendirilmiştir. Tüm hastalara miyeloablative hazırlık rejimi uygulandı ve busulfan ağırlığa göre veya treosulfan vücut yüzey alanına göre verildi. Fludarabin tüm hastalarda 150 mg/m² dozunda ve temin edilebilirdiye Tiyotepa 10 mg/kg dozunda kullanıldı. Tüm hastalara GVHD profilaksisi için kısa süreli metotreksat ile birlikte bir kalsinörin inhibitörü uygulandı. Hastaların tümüne nakil öncesi dönemde antitimosit globulin (ATG) uygulandı. Engraftman günleri, komplikasyonlar, GVHD ve sağkalım verileri kaydedildi. Hastalardaki MPS VI ilişkili yapısal iyileşmeyi göstermek için takip süresi kısa olması nedeniyle sadece HKHN öncesi ve sonrası 6 dakika yürüme testindeki (6-MWT) değişim kaydedildi (Tablo 1).

Sonuçlar: Hastalar ve HKHN ilişkili özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalara tanıdan ortalama 6 yıl sonra, çoğunlukla akraba dışı bir donörden HKHN uygulanmıştır. Tüm hastalarda engraftman sağlanabilmiş ve son takipte kimerizmlerinin tam veya mikst olduğu gözlenmiştir. Nakil sonrası altı ay geçen on dört hastanın enzim düzeyleri değerlendirilmiş ve hepsi normal sınırlar içinde bulunmuştur. Sadece bir hastada ciddi akut GVHD görülmüş ve hiçbir hastada orta veya ağır kronik GVHD görülmüştür (Tablo 1). En sık görülen komplikasyon CMV viremi ve daha az oranda engraftman sendromu, otoimmün hemolitik anemi ve hemorajik sistit olmuştur. Bir hastanın otoimmün hemolitik anemisi hariç, GVHD dahil tüm komplikasyonlar tedaviyle izlemde düzelmiştir. Nakil sonrası fiziki düzelmeyi gösterebilmesi açısından 6 dakikalık yürüme testi (6-MWT) istenmiş

ancak bazı hastalarda HKHN öncesinde düzenli multidisipliner takibinin olmaması nedeniyle bu testin yapılmamış olması ve nakil sonrasında bazı hastaların bazı nedenlerle bu testi tekrarlamayı reddetmesi nedeniyle, karşılaştırma için sadece 9 hastaya 6-MWT uygulanmış ve ortalama 9 aylık takipte tüm hastaların test performansının iyileştiği gözlenmiştir.

Tartışma ve Sonuç: MPS VI hastalarında, özellikle enzim tedavisinin yararlı olduğu bilindiğinden ve kardiyak ve solunum problemleri nedeniyle HKHN ilişkili toksisite yüksek olabileceğinden, HKHN genellikle alternatif bir tedavi olarak düşünülmemektedir. Ancak, tüm hastalarımızda önceki çalışmalarda görülen GVHD ve mortalite gibi yüksek komplikasyonlar bizim çalışmamızda gözlenmedi ve transplantasyon sonrası enzim replasman tedavisi olmaksızın yeterli enzim seviyelerine ulaşıldı. Değerlendirilebilir tüm hastaların yürüme testleri, HKHT öncesi sonuçlara göre anlamlı iyileşmeler gösterdi.

Daha önce bildirilenlerin aksine siklofosamid ve TBI içermeyen hazırlık rejimimizin çok düşük toksisite profiline sahip olduğu gözlenmişti. HKHN'nin fiziki açıdan iyileşme üzerindeki etkisi daha ileri ve daha uzun süreli çalışmalarda değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: mukopolisakkaridoz tip 6, hematopoetik kök hücre nakli, çocuklar

Tablo 1. Hasta ve HKHN özellikleri

Özellik	Değer
Tanıda yaş (ortalama, yıl)	1.8 (0.3-6.4)
HKHN'de yaş (ortalama, yıl)	7.4 (1.0-15.9)
Cinsiyet	
Erkek	6 (%45)
Kız	11 (%55)
Donör tipi	
Tam uyumlu kardeş	4 (%24)
Tam uyumlu akraba dışı	13 (%76)
HLA uyumu	
10/10	10 (%59)
9/10	7 (%41)
Hazırlık rejimi	
Bu Flu	5 (%30)
Bu Flu TT	10 (%59)
Treo Flu TT	2 (%11)
GVHD profilaksisi	
Takr+Mtx	11 (%65)
CsA+Mtx	6 (%35)
Kök hücre kaynağı (x10 ⁵ /kg) (ortalama, aralık)	
KJ	5 (%29)
PKKH	12 (%71)
Engraftman (ortalama gün, aralık)	
Nötrofil	14 (11-20)
Trombosit	11 (7-15)
Kimerizm (%)	
İlk	99 (86-100)
Son	98 (78-100)
Akut GvHD derece 2-4	
İlk 100 gün	4 (%24)
Akut GvHD derece 3-4	
İlk 100 gün	1 (%6)
Kronik GVHD (hafif)	2 (%12)
Komplikasyonlar	
CMV	6
Engraftman sendromu	2
Otoimmün	1
Hemorajik sistit	1
VOH	0
HKHN sonrası enzim düzeyi	
Henüz değerlendirilemeyen	3
Normal	14
HKHN sonrası yürüme testinde değişiklik (n=9)	
Ortalama % (aralık) değişiklik	248 (113-792)
Yürüme testi için ortalama izlem (ay, aralık)	9 (3-22)
İzlem (ay, ortalama, aralık)	9 (4-24)
Sağkalım (n=17)	%100

MSD: tam uyumlu kardeş; MUD: Tam uyumlu akraba dışı; VOH: Veno-oklusif hastalık

■ İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Makrofaj

SS-26

Referans Numarası: 107

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Özlem Arman Bilir¹, Betül Karaatmaca², İkbâl Ok Bozkaya³, Mehtap Kanbur³, Dilek Kaçar¹, Dilek Gürlek Gökçebay¹, Turan Bayhan³, Ayşe Metin², Namık Yaşar Özbeke¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi;ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi;ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Allerji İmmünoloji Kliniği

³Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

Giriş: Primer immün yetmezlikler (PİY), enfeksiyonlar, inflamasyon, otoimmün olaylar, lenfoproliferasyon ve malign bozukluklar dahil olmak üzere geniş klinik özellikler yelpazesi ile karakterize edilen heterojen hastalık grubudur. Moleküler genetikteki ilerlemeler ve hücrel immünolojideki artan bilgi sonucunda, son on yılda bilinen monogenik immün bozukluklarının sayısında belirgin artış tespit edilmiş olup Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği'nin 2022 güncellenmiş sınıflandırmasında 485 klinik fenotip tanımlanmıştır. Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), PİY'in çoğunluğu için tek küratif tedavi seçeneğidir ve bu hastalara 50 yıldan fazla bir süredir HKHN yapılmaktadır. Bu hastaların, kök hücre nakli ile uzun süreli hayatta kalmalarının amaçlanmasının yanı sıra gelecekte normal bir yaşam kalitesine sahip olmaları da istenmektedir. Merkezimizde PİY tanısıyla HKHN yapılan hastaların nakil özelliklerini ve sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH ve Ankara Bilkent Şehir hastanesi çocuk kemik iliği nakil ünitesinde 2011-2023 yılları arasında primer immün yetmezlik tanısıyla HKHN yapılan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Sonuçlar: Hastaların demografik özellikleri ve tanıları Tablo 1'de özetlenmiştir. Altmış bir hastaya (E/K: 37/24) PİY tanısıyla HKHN yapılmıştır. Hastaların tanı sırasında ortalama yaşı 9 ay (0-144 ay), HKHN yapıldığı sırada ortalama yaş 30 ay (1-169 ay) dir. On iki hastaya ağır kombine immün yetmezlik, 19 hastaya kombine immün yetmezlik, 18 hastaya immün disregülasyon, 11 hastaya fagosit bozuklukları, 1 hastaya doğal bağışıklık sistemi bozuklukları nedeniyle nakil yapılmıştır. Yirmi hastaya tam uyumlu kardeş donörden (MSD), 11 hastaya kardeş dışı akraba içi donörden (MRD), 25 hastaya akraba dışı donörden (MUD), 5 hastaya anne/baba'dan haploidentik nakil yapılmıştır. Elli hastada miyeloablatif hazırlık rejimi, 9 hastaya toksisitesi azaltılmış hazırlık rejimi, 1 hastaya miyeloablatif olmayan hazırlık rejimi verildi. Bir hastaya hazırlık rejimi verilmeden nakil yapıldı. Elli beş hastada nötrofil engraftmanı, 50 hastada trombosit engraftmanı sağlandı. On yedi hastada akut graft versus host hastalığı (aGVHD) gelişti, 5 hastada kronik graft versus host hastalığı (kGVHD) gelişti. On yedi hastada viral reaktivasyon (14 CMV, 2 EBV, 1 Adenovirüs) görüldü. On yedi hasta nakil ilişkili komplikasyonlar nedeniyle (3 hasta GVHD, 11 hasta sepsis, 2 hasta CMV viremi, 1 hasta aspirasyon pnömonisi), bir hasta nakil sonrası EBV ilişkili lenfoma nedeniyle kaybedildi. Çalışmamızda overall survival (OS) % 70,5 olarak bulundu, OS açısından donör tipleri ve hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tartışma: Hematopoietik kök hücre nakli PİY'li hastalarda halen en iyi terapotik yaklaşım olmaya devam etmektedir. Viral reaktivasyon PİY hasta nakillerinde sık görülmektedir. Hastalarımızda en fazla CMV reaktivasyonu gördük, 2 hastamızı CMV viremi/hastalığı nedeniyle, bir hastamızı da EBV ilişkili lenfoma nedeniyle kaybettik. Viral reaktivasyon erken tanınip tedavi stratejinin belirlenmesi için nakil sırasında ve immünsüpresif tedavi aldığı sürece hastaların viral taramalarının yakından izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Günümüzde haploidentik ve akraba dışı nakiller artarak devam etmekte olup GVHD hastalığı halen hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Biz de merkezimizde PİY tanısıyla nakil yaptığımız hastalarımızın sonuçlarını bildirmek istedik.

Anahtar kelimeler: Primer İmmün Yetmezlik, Hematopoetik Kök Hücre Nakli, İmmün Disregülasyon

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve tanıları

Özellikler	N(n=61)
Erkek	37
Kız	24
HKHN sırasındaki yaş, median (range)	30 (1-169)
Tanı	
ADA eksikliği	2
BARE lenfosit sendromu	1
Cartilage hair hipoplazisi	1
CD27 eksikliği	2
CERNUNNOS-NHEJ 1 eksikliği	1
Chediak-Higashi Sendromu	4
Kronik Granulamatoz hastalık	8
DCLRE1C (Artemis) Eksikliği	1
DOCK8 eksikliği	10
G-CSF reseptör eksikliği + MPS TİP 7	1
Griscelli Sendromu	5
IL 10 reseptör alpha eksikliği	4
IL 21 reseptör eksikliği	1
IL 2RG eksikliği	1
IL10 reseptör eksikliği	1
JAK 3 eksikliği	1
LAD tip 1	2
LRBA eksikliği	1
OMENN sendromu	1
Purine nucleoside phosphorylase (PNP) eksikliği	2
RAG 1 eksikliği	3
RASGRP1 eksikliği	1
Reticular Disgenesis	1
SCID (tanımlanmamış)	1
STAT 1 GOF Mutasyonu	1
Wiskott-Aldrich Sendromu	4
Verilen Hücre Miktarı	
CD34 hücre (x10 ⁶) median (range)	5 (1,2-10,3)
Çekirdekli hücre	5 (1,5-35,6)
Engraftman süreleri (gün)	
Nötrofil, ortalama $\pm$ SD	14 $\pm$ 2,78
Trombosit, median (range)	16 (10-47)
GVHH	
Akut	17
Kronik	5

16.

Ulusal Kemik İliği
Transplantasyonu ve
Hücreşel Tedaviler
Kongresi

7 - 9 Mart 2024, ANTALYA

■ **Bildiri Özetleri**
Poster Bildiriler

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-02

Referans Numarası: 105

YETİŞKİN ALLOJENEİK KÖK HÜCRE DONÖRLERİ HAKKINDA NAKİL EKİBİNİN ETİK SÖYLEMLERİ: NİTELİKSEL ARAŞTIRMA, THD DART PROJE

Şükrü Keleş¹, Hasan Fatih Çakmaklı², İbrahim Eker³, Gülay Sezgin⁴, Mustafa Baydar⁵, İlknur Kozanoğlu⁶, Zübeyde Nur Özkurt⁷, Meltem Kurt Yüksel⁸, Elif İnce², Can Boğa⁶

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

³Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Ve Kemik İliği Nakli Bilim Dalı

⁵Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Erciyes Kemik İliği Merkezi

⁶Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Hematoloji Bilim Dalı

⁷Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

⁸Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Yetişkin allojenik kök hücre donör adaylarına nakil sürecinin her aşamasında etik açıdan dikkatle yaklaşılması, insan sağlığına verilen değere ilişkilidir. Ağırıklı olarak hekim, hemşire, biyolog, psikolog, sosyal hizmet uzmanı ve öteki profesyonellerden oluşan nakil ekibi üyelerinin donör meseleleri ile ilgili etik sorumlulukları pek çok normatif metinde açıklanmaktadır (1-3). Nakil ekibine rehberlik eden bu metinlerin odağında, yetişkin donör adaylarının özgeci (altruizm) tutum ve davranışlarına saygı duyulması ve onların gönüllülüğünün gözetilmesi yer almaktadır. Bildiride nakil ekibi üyelerinin donör güvenliği açısından dikkate aldıkları unsurların neler olduğu, kendi uzmanlık alanlarına düşen mesleki etik sorumlulukları, yetişkin allojenik kök hücre donörleri ile nakil süreci boyunca nasıl iletişim kurdukları ile ilgili verilerin etik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem: Niteliksel alan araştırması yürütülen çalışmada, 3 Kasım 2022 – 22 Mart 2023 tarihleri arasında, 13 hekim ve nakil ekibinde çeşitli sorumluluk üstlenen 15 ekip üyesi olmak üzere toplam 28 ekip üyesiyle yüz yüze ve çevrimiçi (online) derinlemesine görüşmeler gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında 6 farklı şehirde yetişkin allojenik kök hücre nakli yapan devlet ve vakıf üniversite hastanelerinde, eğitim ve araştırma hastanelerinde, özel merkezlerde görev alan nakil ekip üyelerine ulaşılmıştır. Araştırma katılımcılarına Türk Hematoloji Derneği, Kök Hücre Nakli Bilimsel Alt Komitesi Donör Araştırma Takımı (DART) desteğiyle ulaşılmıştır. Yarı yapılandırılmış görüşme soruları DART üyelerinden, ulusal ve uluslararası kılavuzlardan ve ilgili literatürden destek alınarak hazırlanmış olup katılımcılarla görüşmeler 20-45 dakika arasında değişen sürelerde tamamlanmıştır.

Nakil ekip üyeleriyle yapılan görüşmelerden elde edilen veriler, tematik içerik analizi yöntemiyle değerlendirilmiştir. Niteliksel veri analizinde ‘genel okuma’, ‘anlamsal bütünün yeniden inşası’ ve ‘derinlemesine kavrayış’ olmak üzere 3 temel aşama yer almaktadır (4). Çalışmada katılımcıların sıklıkla tekrarladıkları söylemler tespit edildiği gibi ayrıca, katılımcıların özgün söylemleri de belirlenmiştir. Bu söylemler doğrultusunda ana ve alt temalar oluşturulmuş, bu temalar ilgili bağlamlar altında yapılandırılmıştır.

Araştırma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (26.09.2022 tarih ve 12 No.lu Karar) onaylanmış ve katılımcıların aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Bulgular: Grüşmelerden elde edilen bulgular; “Mesleki Sorumluluk: Donör Güvenliği”, “Donör Savunuculuğu ve Temel Etik Değerler” ve “Klinik Etik Danışmanlık: Kapsamı ve Sınırlılıkları” bağlamları altında toplanmıştır. Bu bağlamlarla ilişkili ana temalar ve alt temalar nakil ekip üyelerinin rol, görev ve sorumlulukları dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

Araştırma bulguları, nakil ekip üyelerinin etik duyarlılığına sahip olduklarını ortaya koymaktadır. Katılımcıların görüşleri, donör adayının uygun bir biçimde bilgilendirilmesi durumunda nakil sürecinde etik sorunlarla daha az karşılaşacağı konusunda ortaklaşmaktadır. Bununla birlikte, nakil ekip üyeleri, nakil sürecinin önemli bir aşamasında donör olmaktan vazgeçen ve onamını geri çekmek isteyen bir donör adayıyla ya da donörlerin gönüllülüğünü zedeleyici herhangi bir durumla karşılaştıklarında olanaklı olursa klinik etik danışmanlık hizmetinden faydalanabileceklerini dile getirmişlerdir.

Sonuç ve Öneriler: Çalışmanın sonuçları, nakil sürecinin bütün boyutlarıyla kavranmasının önemli olduğunu göstermektedir. Çözümü güç değer çatışmaları içeren etik ikilemlerle karşı karşıya kalındığında klinik etik alan bilgisi nakil ekip üyelerine yol gösterebilir. Bu nedenle, tıp etiği (uygulamalı etik/bioetik), hematoloji (ve ilgili yan dal) uzmanlık eğitiminde ve ilgili sağlık profesyonellerinin eğitim etkinlikleri kapsamında yetişkin donörlerle ilgili meselelerin tartışılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Yetişkin donörler, klinik etik danışmanlık, etik ikilem

Kaynaklar

- 1) THD Kanıta Dayalı Hematopoietik Kök Hücre Donör Kılavuzu. Erişim adresi: <https://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/DONOR-KLAVUZU-2020.pdf> Erişim Tarihi: 30 Ocak 2024
- 2) FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy- Product Collection, Processing, and Administration. Eight Edition 8.1, December 14, 2021.
- 3) EBMT Kılavuzu. Erişim adresi: <https://www.ebmt.org/education/ebmt-handbook> Erişim Tarihi: 30 Ocak 2024
- 4) Lindseth A, Nornberg A (2004) A phenomenological hermeneutical method for researching lived experience. Scand J Caring Sci, 18: 145-53.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-03

Referans Numarası: 106

RUKSOLİTİNİB KULLANIMI VİRAL REAKTİVASYONA YATKINLIK YARATIR MI?

Ayşe Çiğdem Sivrice¹, Funda Tayfun Küpesiz², Elif Güler², Alphan Küpesiz²

¹1. Isparta Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Birimi

²2. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda steroid yanıtız Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) tedavisinde ruksolitinib tedavisi mortalite ve morbiditeyi azaltması nedeni ile son zamanlarda daha sık olarak kullanılmaktadır. Ancak birçok çalışmada da ruksolitinib kullanımının viral reaktivasyonunu arttırdığına dikkat çekilmektedir.

Amaç: Bu çalışmada allojenik nakil yapılan ve steroide yanıtız GVHH nedeni ile ruksolitinib kullanılan olgularda CMV, EBV, BKV reaktivasyonu araştırılmıştır.

Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk kök hücre nakil ünitesinde 2018-2023 yılları arasında yapılan 250 nakil içerisinde ruksolitinib kullanılan 36 olgunun verileri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların 10’una (% 27) talasemi, dokuzuna (% 25) lösemi, 12’sine (% 33) immün yetmezlik ve beşine de (%13) diğer hastalıklar (mukopolisakkaridoz, osteopetrozis, aplastik anemi) nedeni ile nakil yapıldı. Cinsiyet dağılımı 22 (%61) erkek, 14 (%39) kız idi. Ruksolitinib 21 (% 58) olguya akut GVHH, 15 (% 42) olguya kronik GVHH nedeni ile başlandı. İzlemde olguların 20’sinde (% 55) ruksolitinib sonrası viral reaktivasyon saptandı. Bunların yedisinde çoklu viral reaktivasyonu görüldü; 16’sında (%44.4) CMV, beşinde EBV (%13.9), altısında BKV (%16.7) reaktivasyonu saptandı. Akut ve kronik GVHH olguları arasında cinsiyet, tanı, viral reaktivasyon sıklığı ve yaşam süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Ruksolitinib kullanım süresi 12 aydan uzun olan olgular ile 12 aydan kısa süreli kullanan olgular arasında da viral reaktivasyon sıklığı açısından anlamlı farklılık yoktu. Ancak ruksolitinibi 12 aydan uzun kullanan hastaların genel sağkalım (GS) daha uzun olduğu tespit edildi (p: 0,032). Ruksolitinib 12 aydan uzun kullanan hastalarda GS 80,5 ay (95p CI:87,1), 12 aydan az kullananlarda ise GS 36,6 ay (95p CI:45,8) idi, ortalama sağ kalıma ulaşamadı.

Tartışma: Ruksolitinib kullanımının birçok çalışmada viral reaktivasyonu arttırdığı tespit edilmiştir. Merkezimizde yaptığımız nakillere ilişkin deneyimimiz ruksolitinib kullanımının ve kullanım süresinin süresinin viral reaktivasyonu etkilemediği yönündedir. Bu anlamda kullanım süresinin kısıtlanmasına gerek olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: graft versus host hastalığı, ruksolitinib, CMV, EBV, BKV,

P-04 Referans Numarası: 27

ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ DEMİR PARAMETRELERİNİN NAKİL İLE İLİŞKİLİ SAĞKALIM PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Rana Berru Özince¹, Fatma Eda Nuhoğlu Kantarcı¹, Damla Ortatobaz¹, Tuba Özkan Tekin¹, Deniz Özmen İbiş¹, Ayşe Salihoglu¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Şeniz Öngören¹, Teoman Soysal¹, Muhlis Cem Ar¹, Tuğrul Elverdi¹

¹Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

²Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) sonrası genel sağ kalımı (OS) etkileyen başlıca sebeplerden biri hala primer hastalığın nüksü olmakla beraber nüks dışı mortalite (NRM) sebeplerinden birisi de demir birikimine bağlı organ yetersizlikleridir [1,2]. Literatürde HKHN öncesi yüksek ferritin ve demir birikiminin OS, NRM, graft versus host hastalığı (GvHH) ve nüks üzerine etkisi değerlendirilmiştir [3-8]. Bu çalışmada, tek bir kohortta, demir parametrelerinin sağkalım, GvHH, infeksiyöz mortalite ve nüks ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Akut miyeloid lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve miyelodisplastik sendrom (MDS) tanılılarıyla 2013'ten 2022 yılına kadar İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı kemik iliği nakil ünitesinde allogeneik HKHN yapılmış 95 hastanın verileri retrospektif olarak arşiv dosyaları ve hastane otomasyon sisteminden incelenmiştir. Verilerin dağılım tipi, özelliğine uygun istatistiki testler yapılmıştır.

Bulgular: Hasta, hastalık ve nakile ait bulgular sırasıyla tablo1 ve tablo2'de sunulmuştur. Pretransplant ferritin ve transferrin saturasyonu (TSAT) yüksek olan hastalarda sağkalım parametrelerinin olumsuz yönde etkilendiği gösterilmiştir. Özellikle total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve TSAT değerlerinin, OS, 1 ve 3 yıllık sağkalım üzerinde anlamlı etkileri olduğu gösterilmiştir; yüksek ferritinin ise OS'dan çok erken dönem mortalite ve infeksiyon gelişimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. TSAT %50'den yüksek olan hastalarda OS, 1.yıl ve 3.yıl sağkalım oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (resim1). Primer tanı ve hazırlık rejimlerinin dahil edildiği çoklu değişen analizinde (MVA), demir parametrelerinin, bağımsız değişken olarak sağkalım üzerine etkili olduğu saptanmıştır (resim2). Demir değerleri ile nüks ve akut GvHH arasında net ilişki gösterilemeyen kronik GvHH sıklığını arttırdığı görüldü (resim3). Nakil sonrası erken mortalite üzerine yapılan çoklu analizde TSAT, CRP'den bağımsız olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuç ve tartışma: Ferritinin akut faz reaktanı olması sebebiyle, özellikle erken posttransplant dönemde bağımsız değişken olarak ortaya konulması zordur. Özellikle hasta gruplarının demir yükünü göstermede serbest serum demiri ile doğrudan ilişkili olan TSAT'ın, ferritinden daha iyi veya ferritinle beraber değerlendirilmesinin daha kesin bir gösterge olabileceği düşünülmüştür. Allogeneik HKHN öncesi yüksek demir yükünün OS üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmekle birlikte, bu parametrelerin tek başına kullanımının sınırlı olabileceği gösterilmiştir. MVA'da tanı tipi, GvHH varlığı gibi parametreler yanında demirin de bağımsız değişken olduğu gösterilmiş olsa da, alt gruplara ait örneklemelerin küçük olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Daha geniş ve nakil tipi (alıcı ve verici özellikleri, hazırlık ve GvHH profilaksi rejimi açısından) homojen örneklem kümesine sahip, prospektif tipte ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Demir şelasyonu yapılan ve yapılmayan gruplarda erken ve geç dönem OS, nüks ve GvHH yükü de randomize ve prospektif bir şekilde irdelenmelidir.

Anahtar kelimeler: allogeneik kök hücre nakli, ferritin, transferrin saturasyonu

Kaynaklar

- Altès, A., Remacha, A., et al. Iron overload might increase transplant related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 29, 987-989 (2002).
- Kataoka K, Nannya Y, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on non-relapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stemcell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(2):195-204.
- Armand P, Kim HT, et al. Prognostic impact of elevated pre-transplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. Blood. 2007; 109:4586-8.
- Pullarkat V, Blanchard S, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2008;42:799-805.
- Pullarkat V. Iron overload in patients undergoing hematopoietic stemcell transplantation. Adv Hematol. 2010;2010:345756.

- Sivgin S, Baldane S, Kaynar L, et al. Pretransplant serum ferritin level may be a predictive marker for outcomes in patients having undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Neoplasma. 2012; 59:183-190.
- Franke GN, Kubasch AS, et al. Iron overload and its impact on outcome of patients with hematological diseases. Mol Aspects Med. 2020 Oct;75:100868.
- Altès, A.F. Remacha, et al. Early clinical impact of iron overload in stem cell transplantation. A prospective study. Ann Hematol, 86 (2007), pp. 443-447

Demir parametrelerinin sağkalım durumu ile ilişkisi

Tüm grup 1 yıl ve 3 yıllık sağkalım durumuna göre parametreleri ile ilişkisi									
1 Yıllık Sağkalım					3 Yıllık Sağkalım				
	Ex	Yaşayor	P	Ex	Yaşayor	P		Ex	Yaşayor
Pretransplant Ferritin	1768,05±1456,92	2033,29±1572,99	0,17	1839,66±1479,56	1411,67±1771,13	0,23			
Pretransplant Serum demir	130,09±76,71	109,71±69,64	0,28	127,52±76,73	109,67±76,9	0,13			
Pretransplant TDBK	279,31±93,96	309,36±109,93	0,04*	279,32±93,59	315±109,15	0,01*			
Pretransplant TSAT	0,60±0,27	0,57±0,21	0,04*	0,67±0,27	0,53±0,15	0,02*			

*Spearman korelasyon testi

Tüm grup genel sağkalım durumuna göre parametreleri ile ilişkisi									
Genel Sağ Kalım Durumu					3 Yıllık Sağkalım Durumu				
	Ex	Yaşayor	P		Ex	Yaşayor	P		Ex
Genel Sağ Kalım Durumu	0,77	1,00	1,00		0,77	1,00	1,00		1,00
Hastalıklı Sağkalım Durumu	0,57	1,00	0,90	0,20	0,57	1,00	0,90	0,20	1,00
Pretransplant Ferritin	0,39	1,00	1,00	1,00	0,39	1,00	1,00	1,00	1,00
Pretransplant serum demir	0,62	1,00	1,00	1,00	0,62	1,00	1,00	1,00	1,00
Pretransplant TDBK	0,83	0,78	0,33	1,46	0,83	0,78	0,33	1,46	0,378

*"Logrank Regresyon Analizi", "Rakit İstatistik-8.0.0"

Kronik nakil sonrası genel sağkalım durumu												
1 Yıllık Sağkalım Durumu					3 Yıllık Sağkalım Durumu							
	Ex	%	n	P		Ex	%	n	P			
Ferritin 500	Düşük	11	14,5%	2	11,8%	0,93	Düşük	12	13,5%	1	16,7%	0,30
	Orta	67	85,5%	13	88,2%		Orta	77	86,5%	5	83,3%	
Ferritin 1000	Düşük	27	34,6%	4	23,5%	0,08	Düşük	28	31,3%	3	50,0%	0,02*
	Orta	51	65,4%	13	75,5%		Orta	61	68,3%	3	50,0%	
Ferritin 1500	Düşük	46	58,6%	11	76,4%		Düşük	56	63,2%	3	50,0%	
	Orta	57	72,9%	13	88,2%		Orta	67	75,0%	13	100,0%	
TSAT %50	Düşük	32	40,6%	3	17,6%	0,01*	Düşük	34	38,2%	1	16,7%	0,01*
	Orta	48	61,4%	13	88,2%		Orta	56	63,2%	13	100,0%	

*"Logrank Regresyon Analizi"

Tanı ve hazırlık rejiminin sağkalım parametrelerine etkisi

Tanıdan önce TSAT düzeyinin sağkalım parametrelerine etkisi									
AML					MDS				
Ex	Yaşayor	P	Ex	Yaşayor	P	Ex	Yaşayor	P	Ex
Genel Sağkalım Durumu	0,43±0,36	0,44±0,24	0,68±0,36						
1 Yıllık Sağkalım Durumu	0,43±0,36	0,44±0,27	0,68±0,36						
3 Yıllık Sağkalım Durumu	0,43±0,36	0,44±0,27	0,68±0,36						

Nakil sonrası genel sağkalım parametrelerinin sağkalım durumuna etkisi									
Pretransplant Ferritin					Pretransplant TDBK				
Ex	Yaşayor	P	Ex	Yaşayor	P	Ex	Yaşayor	P	Ex
Genel Sağkalım Durumu	0,43±0,36	0,44±0,27	0,68±0,36						
1 Yıllık Sağkalım Durumu	0,43±0,36	0,44±0,27	0,68±0,36						
3 Yıllık Sağkalım Durumu	0,43±0,36	0,44±0,27	0,68±0,36						

Demir parametrelerinin akut ve kronik GvHH gelişimine etkisi

Demir parametrelerinin GvHH gelişimi üzerine etkisinin incelenmesi									
Pretransplant Ferritin					Pretransplant serum demir				
Ex	Yaşayor	P	Ex	Yaşayor	P	Ex	Yaşayor	P	Ex
Hayır	2265±1200,45	160±84,8	220±116,6						
Evet	1541,57±187,03	119,18±63,16	302,58±100,36						
p	0,04*	0,04*	0,04*						
Hayır	1612,55±854,65	136,04±72,10	328,92±174,32						
Evet	2000±1060	90±47,7	291±154,23						
p	0,06	0,12	0,26						

**Mann Whitney U testi, *0,05 düzeyinde anlamlı farklılık

Tablo 1. Allo-HKHN öncesinde genel hasta özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	56	58,9%
Cinsiyet	Kadın	39	41,1%
Tanı	ALL	24	25,3%
Tanı	AML	55	57,9%
Tanı	MDS	16	16,8%
MDS IPSS-R skoru	Çok Yüksek	4	25%
MDS IPSS-R skoru	Yüksek	9	56,3%
MDS IPSS-R skoru	Orta	3	18,7%
AML/ALL Risk Skoru	Düşük	3	3,8%
AML/ALL Risk Skoru	Orta	27	34,2%
AML/ALL Risk Skoru	Yüksek	49	62%
AML/ALL için nakil öncesi extramedüller tutulum	Var	13	16,5%
AML/ALL için nakil öncesi extramedüller tutulum	Yok	66	83,5%
Mutasyon Var İse Tipi	Mutasyon yok	81	85,2%
Mutasyon Var İse Tipi	FLT-3	9	9,6%
Mutasyon Var İse Tipi	MLL	2	2,1%
Mutasyon Var İse Tipi	C-KIT	1	1%
Mutasyon Var İse Tipi	FLT-3 & NPM-1	2	2,1%
Nakil öncesi KT öyküsü	KT öyküsü yok	8	8,4%
Nakil öncesi KT öyküsü	1 seri KT	56	59%
Nakil öncesi KT öyküsü	2 seri KT	24	25,3%
Nakil öncesi KT öyküsü	3 seri KT	5	5,3%
Nakil öncesi KT öyküsü	4 seri KT	2	2%
Nakil sırasında hastalığın durumu	CR=1 (AML&ALL)	46	48,4%
Nakil sırasında hastalığın durumu	CR>1 (AML&ALL)	27	28,4%
Nakil sırasında hastalığın durumu	Refrakter AML	5	5,3%
Nakil sırasında hastalığın durumu	Aktif Nüks (AML&MDS)	2	2,1%
Nakil sırasında hastalığın durumu	Aktif MDS	8	8,4%
Nakil sırasında hastalığın durumu	Tedavi almamış MDS	7	7,4%

Tablo 2. Hastaların hematopoetik kök hücre nakil verileri

		n	%
GvHH Profilaksisi	CsA+MTX	90	94,7%
GvHH Profilaksisi	CsA+MMF	3	2,1%
GvHH Profilaksisi	CsA+MTX+MMF	1	1,1%
T Hücre Deplesyonu	Var	21	22,1%
T Hücre Deplesyonu	Yok	74	77,9%
Kök Hücre Kaynağı	Kemik iliği	0	0,0%
Kök Hücre Kaynağı	Periferik	95	100,0%
Alıcı-Verici Cinsiyeti	Kadın→Erkek	26	28%
Alıcı-Verici Cinsiyeti	Erkek→Kadın	19	20,4%
Alıcı-Verici Cinsiyeti	Erkek→Erkek	29	31,2%
Alıcı-Verici Cinsiyeti	Kadın→Kadın	19	20,4%
Kan Grubu Uyumu	Majör Uyumsuz	22	23,1%
Kan Grubu Uyumu	Minör Uyumsuz	12	12,7%
Kan Grubu Uyumu	Uyumlu	61	64,2%
Hasta CMV IgG	Negatif	0	0,0%
Hasta CMV IgG	Pozitif	95	100,0%
Donör CMV IgG	Negatif	1	1,1%
Donör CMV IgG	Pozitif	94	98,9%
HLA Uyumu	HLA tam uyumlu akraba	73	76,8%
HLA Uyumu	HLA uyumsuz akraba	1	1%
HLA Uyumu	HLA tam uyumlu akraba dışı	13	13,7%
HLA Uyumu	HLA uyumsuz akraba dışı	5	5,3%
HLA Uyumu	Haploidentik	2	2,1%
HLA Uyumu	Singeneik	1	1%
Hazırlık Rejimi	Myeloablative	65	68,4%
Hazırlık Rejimi	Azaltılmış Yoğunluklu	30	31,6%

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-05

Referans Numarası: 10

KOLONİK TİP GASTROİNTESTİNAL GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI GELİŞEN NADİR BİR PEDIATRİK VAKA

Seda Şahin¹, Meriç Kaymak¹, Yavuz Tokgöz², Yıldırım Karşılıoğlu³, Bülent Barış Kuşkonmaz⁴

¹Ankara Memorial Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü

²Ankara Memorial Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Bölümü

³Memorial Şişli Hastanesi Patoloji Bölümü

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü

Graft-versus-host hastalığı (GVHH), hematopoietik kök hücre naklinin (HKHN) başlıca morbidite mortalite nedenlerindendir [1]. Allojenik kemik iliği nakli sonrası GVHH sıklığı %30-60 arasında değişmektedir [2, 3]. Cilt, barsak ve karaciğer hedef organlardır; gastrointestinal sistem (GIS) tutulumu %55 oranında görülürken; izole GIS tutulumu sadece %13 oranında görülür. İzole kolon tutulumu ise çok daha nadir olarak görülmektedir. Kolonik GVHH tanısı, uygun klinik bulgular varlığında histoloji ile doğrulanır [1, 4]. Hastalarda sıklıkla trombositopeni eşlik ettiğinden ve kolonik mukoza kolaylıkla ayrılabilirliğinden, kolonoskopi ve biyopsi komplikasyonlara yol açabilir [3]. Ayırıcı tanıda enfeksiyöz kolitin dışlanması önemlidir [3]. Sistemik kortikosteroid tedavisi ilk basamak tedavidir [1]. Bu sunuda HKHN sonrası izole kolonik GVHH gelişen bir vaka bildirilmiştir. 16 yaşındaki kız hastaya relaps (TR2) AML (non M3 tipi AML) nedeniyle tam uyumlu erkek kardeşinden HKHN yapılmıştır. Hazırlık rejimi olarak Busulfan (günlük 4x0.8 mg/kg/doz, 4 gün), Fludarabin (30 mg/m²/gün, 5 gün), Melfalan (140 mg/m²/gün, 1 gün) kullanılmış; GVHH profilaksisi için siklosporin A (3 mg/kg/gün, -1. günden başlanarak) +Metotreksat (nakil +1, 3, 6, 11. günlerinde 15, 12, 10, 8 mg/m²/gün) verilmiştir. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılan hastada CD34+ hücre sayısı 2,2x10⁶/kg'dır. Nötrofil engraftmanı +16. günde, trombosit engraftmanı +28. günde gerçekleşmiş; +31. günde kimerizm analizi %100 donör profili olarak sonuçlanmıştır. Nakil sonrası +42. günde kanlı ishalleri başlayan hastanın eşlik eden döküntüsü, hiperbilirubinemi ve transaminazlarında artış saptanmamıştır. Hastanın kanlı ishallerine yönelik yapılan etyolojik tetkiklerinde gaita mikroskopisinde her sahada bol eritrosit, 15-20 lökosit saptandı. Sıvı formda, mukuslu, kanlı olduğu raporlanan gaita örneğinde PH 7, gizli kan pozitif saptanırken gaitada amip, parazit, Rota virüs, Adenovirüs ve gaita kültürü negatif olarak raporlandı. İzlemede kanlı ishal şikâyeti devam eden hastada kolonoskopi tetkikinde pankolit tespit edilmiş, kolon biyopsisi GVHH ile uyumlu bulunmuştur. (Resim 1) Hastaya metilprenizolon (2mg/kg/gün) dozunda başlanmış ve kanlı gaita şikâyetlerinde gerileme gözlenmiştir 2 hafta bu dozda kullandıktan sonra doz azaltılma protokolüne geçilen hastanın ishalleri tamamen geçti. Ancak izleminde nakil sonrası +102. günde gaitada karışık kan devam etmesi ve anal muayenesinin normal olması üzerine tedaviye yanıt?, kolit tekrar? hastanın kanlı gaita şikâyetine yönelik olarak kolonoskopi tekrarlanmış ve akut GVHH ile uyumlu görünümün devam ettiği saptanmıştır.(Resim 2). Biyopsi sonucu akut GVHH ile uyumlu olarak raporlanan hastanın steroid tedavisi azaltılırken oral mikofenolat mofetil başlanması planlandı. Son kimerizm %100 olan hastanın izleminde GVHH bulguları kontrol altına alınmış, ancak nakil +120. Gününde hastada görmede bulanıklaşma ve şiddetli baş ağrısı şikâyetleri başladı. Çekilen kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sağ oksipital bölgede ödem ve intrakranial multiple abselerle ile uyumlu geldi. Meropenem, amikasin, ambisome, vorikanazol, vankomisin intravenöz yanında antiödem amaçlı 4x4 mg dekort tedavileri başlandı. Nakil +125. gününde posterior lobdaki abseler nöroşirürji tarafından drene edildi. Patoloji sonucu Aspergillozis ile uyumlu geldi. Yakın klinik ve MRG ile izlenen hastanın sol alt ve üst ekstremitelerde gelişen güçsüzlüğü ve MRG'de abse boyutlarının artması üzerine nakil +145. gününde tekrar cerrahi tarafından abse drenajı yapıldı. Hasta GVHH kontrol altında olmasına rağmen nakil sonrası memleketindeki takibinde kaybedilmiştir.

Sonuç olarak HKHN sonrası izole kolonik GVHH nadir görülen bir komplikasyondur. Tanıda klinik bulgular, diğer nedenlerin dışlanması ile endoskopi ve biyopsi bulguları önemlidir. Bu sunumda izole kolon GVHH gelişen ve MPZ ve mikofenolat mofetil tedavileri ile tam yanıt alınan çocuk hasta bildirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kök hücre nakli, Graft versus host hastalığı, Kolonik tutulum

Kaynaklar

1- Ross WA, Couriel D. Colonic graft-versus-host disease. Curr Opin Gas- troenterol. 2005 Jan;21(1):64-9.

- 2- Shidham VB, Chang CC, Shidham G, Ghazala F, Lindholm PF, Kampa-lath B, et al. Colon biopsies for evaluation of acute graft-versus-host disease (A-GVHD) in allogeneic bone marrow transplant patients. BMC Gastroenterol. 2003 Mar;3(1):5-5.
- 3- Johansson JE, Nilsson O, Stotzer PO: Colonoscopy and Sigmoidoscopy are Equally Effective for the Diagnosis of Colonic Acute Graft-versus- Host Disease in Patients with Diarrhea after Allogeneic Stem Cell Trans-plantation: A Prospective Controlled Trial. Biol Blood Marrow Trans-plant. 2015 Dec;21(12):2086-2090.
- 4- da Costa LN, Costa-Lima C, de Meirelles LR, Carvalho RB, Colella MP, Aranha FJ, et al. Association between histopathological alterations and diarrhea severity in acute intestinal graft-versus-host disease. Medicine (Baltimore). 2018 May;97(19):e0600.



Resim 1



Resim 2

■ Multipl Miyelom

P-06

Referans Numarası: 28

TROMBOZ GELİŞEN MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Yiğithan Görmez¹, Memiş Hilmi Atay¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

²Türkçe

Amaç: Bu çalışmada tromboz gelişen multipl miyelom hastalarında risk faktörlerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda 2012-2022 yılları arasında MM tanısı alan hastaların demografik verileri, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları incelenerek tromboz gelişimi olan hastalar ile kontrol grubu tromboz gelişimi olmayan hastalarla karşılaştırdık.

Bulgular: MM tanısı olan ve tromboz gelişen 22 ile tromboz gelişmeyen 56 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. MM tanısı alan hastaların

%60,26'sı erkek, %39,74'ü kadın idi. Venöz tromboembolizm (VTE) gelişen hastaların %63,63'ü 65 < yaş, %36,37'si 65 > yaş olduğu saptandı. Hastaların %71,79'unun IgG, %21,79'unun IgA, %5,12'sinin hafif zincir ve %1,28'inin IgM paraproteinemisi vardı. Hastalar Uluslararası Evreleme Sistemi (ISS) göre %58,97'sinin (n=46) evre I, %19,23'ünün (n=15) evre II ve %21,79'unun (n=17) evre III olduğu saptandı. Hastaların %51,28'inin eşlik eden en az bir komorbid hastalık öyküsü mevcut idi. Komorbid hastalığı mevcut olan hastalarda VTE gelişimi anlamlı idi. (p=0,008). Hastaların %10,26'sının özgeçmişinde VTE öyküsü görülmüş olup hastalarda daha önce VTE öyküsü bulunmasının tanı sonrası VTE gelişimini etkileyen bir faktör olduğu saptandı (p<0,001). VTE gözlenen hasta grubunda ortalama sağkalımın 86,89 ± 10,02 ay olduğu, bununla birlikte VTE gözlenmeyen hasta grubunda ise ortalama sağkalımın 132,13 ± 8,52 ay olduğu saptandı (p=0,039). Tek başına immünomodülatör ilaç (IMiD) alan hastalarda VTE gelişimi IMiD almayan hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,028). RMC-I (Revised Myeloma Comorbidity Index) skoruna göre hastaların %50'sinin (n=39) fit, %24,36'sının (n=19) intermedier fit ve %25,64'ünün (n=20) ise frajil olduğu saptandı. Fit hastaların %12,82'sinde, intermedier fit hastaların %21,05'inde ve frajil grupta %65'inde VTE olduğu gözlemlendi (p<0,001). MM tanısı aldıktan sonra VTE gelişen 22 hastanın %40,91'nin, VTE gelişmeyen 56 hastanın %10,71'inin yaşamını yitirdiği görüldü.

Sonuç: MM tanılı hastalarda komorbid hastalığın varlığı, daha önce VTE öyküsü bulunması, RMC-I skoruna göre frajilite ve tek başına IMiD tedavisi alınmasının VTE gelişimi için risk faktörü olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Multipl Miyelom, tromboz, risk faktörleri, RMC-I skor

■ Akut Lösemi

P-07

Referans Numarası: 110

TEKRARLAYAN VEYA DİRENÇLİ LÖSEMİLİ PEDIATRİK OLGULARDA TVTC PROTOKOLÜ UYGULAMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merve Tellioglu Sarıaslan¹, Ebru Yılmaz², Deniz Koçak Göl², Muhammed Mustafa Özdemir², Alper Özcan², Veysel Gök², Musa Karakükçü²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Kayseri

Giriş: Çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu lösemiler oluştururken, lösemilerin yaklaşık %97'sinden akut lösemiler sorumludur. Beş yıllık sağkalım oranları ALL tanılı çocuklarda yaklaşık %85, AML tanılı çocuklarda ise %55 olarak bildirilmiştir (1,2). Bununla birlikte uygulanan tedavi protokolleri tekrarlayan veya dirençli lösemili olgularda yetersiz kalmakta ve bu hastalarda uzun süreli hastalısız sağkalımlara nadiren ulaşılmaktadır (3). Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), bu hastalara hayatta kalma konusunda en iyi şansı sunar. Bu nedenle uygun hastalar güvenli ve etkili bir relaps protokolüne tabi tutularak remisyon sağlandıktan sonra nakle alınmalıdır. Çalışmamızda tekrarlayan veya dirençli lösemili çocuklarda topotekan, vinorelbin, tiotepa ve klofarabin (TVTC) rejimini kullanarak allojenik HKHN yaptığımız olgularda deneyimimizi ve hastaların tedavi yanıtlarını sunmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Merkezi'nde takip edilen, tekrarlayan/dirençli ALL, AML veya bifenotipik ALL sebebiyle TVTC protokolü verilen 14 pediatrik olgu dahil edildi. Hastalara TVTC protokolü gereği; Topotekan 1 mg/m²/gün (0-4. Günler), Vinorelbin 20 mg/m²/doz (0, 7, 14. Günler), Thiotepa 15 mg/m²/doz (Gün), Klofarabin 40 mg/m²/gün (3-7. Günler) verildi. Hastaların çoğuna 8. günden itibaren TMP-SMX ile antimikrobiyal profilaksi, flukanazol veya vorikonazol ile mantar profilaksisi, asiklovir ile antiviral profilaksi uygulandı. 8. günde GCSF 5 mcg/kg/gün başlandı. Yanıtı değerlendirmek için protokol sonunda kemik iliği değerlendirmesi yapıldı. Olgularla ilgili genel bilgiler ve tedavi yanıtları bildirimizde sunuldu.

Bulgular: Bu çalışmada 10 erkek, 4 kız olmak üzere toplam 14 olgu sunuldu. Hastaların 4'ü AML, 8'i ALL, 2'si bifenotipik ALL tanısına sahipti. 7 hastaya HKHN öncesi 2 kez, 7 hastaya 1 kez TVTC verildi. TVTC sonrası kemik iliği incelemesi yapılan hastaların remisyon durumları değerlendirildi. 2 kez TVTC verilen 7 hastanın 6'sında (%85) remisyon sağlandı. 1 kez TVTC verilen 7 hastanın 4'sinde (%57) remisyon sağlandı. Hiçbir hastaya 2 künden fazla tedavi uygulanmadı. TVTC tedavisi verilen toplamda 14 hastanın 10'unda (%71) remisyon sağlandı. Remisyon sağlanan 10 hastadan 5'i doğrudan nakle girdi. 4'üne derin remisyon amacıyla monoklonal antikor

verilmesi ardından nakil yapıldı. 1 hasta remisyona ulaşmasına rağmen sepsis sebebiyle nakle giremeden kaybedildi. İlaça bağlı ciddi toksisite gelişti. Nakle alınan 11 hastanın 6'sına haploidentik, 4'üne tam uyumlu akraba dışı vericiden, 1'ine tam uyumlu akraba vericiden nakil yapıldı. Hastaların myeloid engraftmanı ve trombosit engraftmanları ortalama 16. günde gerçekleşti. TVTC tedavisi olarak nakil yapılan 11 hastanın 6'sı nüks oldu. Nüks olmayan hastalardan 4'ü nakil ilişkili komplikasyonlar ve enfeksiyona bağlı olarak kaybedildi.

Tartışma: TVTC protokolü tekrarlayan/dirençli lösemili çocuklarda kemik iliği remisyona ulaşmasını sağlanması ve hastaların HKHN'e başarılı bir şekilde geçişinin sağlanması için kabul edilebilir toksisite profiline sahip bir rejimdir. Bizim kliniğimizde de TVTC protokolü verilen olguların %50'si doğrudan olmak üzere toplamda %71'i remisyona ulaşarak HKHN'e alındı. Bu rejimde febril nötropeni ve ağır enfeksiyöz komplikasyonlar sıklıkla gözlemlendi. Bu sebeple TVTC protokolü uygulanacak olan tüm hastalar için agresif bir profilaktik antimikrobiyal rejim uygulanması gerekmektedir. TVTC protokolünün geliştirilmesi ve etkinliğinin artırılması ile tekrarlayan/dirençli lösemili olgularda daha az toksisite ile nakil öncesi hastalarda indüksiyon rejimi olarak kullanılması sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Refrakter/Relaps Lösemi, TVTC, Kemik İliği Nakli

Kaynaklar

1. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: Where are we going and how do we get there? Blood 2012; 120: 1165-1174.
2. Rubnitz JE, Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 2012; 159: 259-276.
3. Sander A, Zimmermann M, Dworzak M, et al. Consequent and intensified relapse therapy improved survival in pediatric AML: Results of relapse treatment in 379 patients of three consecutive AML-BFM trials. Leukemia 2010; 24: 1422-1428.

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-08

Referans Numarası: 113

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE LENFOSİT ALT GRUPLARININ GVHH, NÜKS VE SAĞ KALIM ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Pelin Öztürk¹, Tuba Özkan², Eda Nuhoglu Kantarcı², Damla Ortoboz², Deniz Özmen İbiş², Ayşe Salihoğlu², Ahmet Emre Eşkazan², Şeniz Öngören Aydın², Zafer Başlar², Muhlis Cem Ar², Teoman Soysal², Tuğrul Elverdi²

¹Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.d.

²Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.d., hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojeneik kök hücre naklinde (AKHN) nüks, toplam sağkalım, engraftman ve akut ve kronik grafta versus host hastalığı (a - kGVHH) riski en çok HLA uyumu, verici özellikleri, kök hücre kaynağı, GvHH profilaksisi ve hazırlık rejimiyle ilişkilendirilir. Literatürde çokça bahsedilen graft içindeki CD34 ve CD3 miktarının nakil parametrelerine etkisi tartışmalıdır. Tek merkezlik kendi AKHN kohortumuzda CD34 ve CD3 yanında, CD4, CD8, CD14, CD16, CD56 ve CD19 çıktılarına etkisini irdelemeyi hedefledik.

Yöntem: Retrospektif olarak, 2013-2024 yılları arasında AKHN yapılanların bilgileri, hasta dosyalarından ve hastane bilgi işlem sisteminden elde edildi. Çevresel kan kök hücre kaynağı olarak kullanıldığı, tek günde nakil yapılan, maline hasta grubunun engraftmanı CD34+, CD3+, CD4+, CD8+, CD14+, CD16+, CD19+, CD56+ içerikli flow sonuçlarından temin edildi. Bu ve diğer parametrelerin engraftman, akut ve kronik GVHH, nüks, transplant ilişkili mortalite (TRM) ve genel sağkalım üzerine etkileri uygun istatistik yöntemlerle incelendi.

Bulgular: 56 hasta değerlendirmeye alındı. Ortalama yaş 45 (20-79), 25 kadın, 31 erkekte oluşmaktaydı. %46.4 (26 hasta) azaltılmış yoğunluklu (RIC) %53.5 (30 hasta) myeloablative (MAC) hazırlık rejimi almıştı. Kan gruplarında 34 (%60.7) uyumlu, 16 (%28.5) major uyumsuz, 5 (%8.9) minor uyumsuzdu. Nötrofil engraftman ortalama günü 18 (11-30), trombosit engraftmanı ortalama günü 14 (8-29). 19 hasta donör lenfosit infüzyonu (DLI) tedavisi aldı. DLI sonrası GVHH'ler değerlendirmeye alınmadı. 20 akut GvHH (10 cilt, 9 karaciğer, 2 gastrointestinal sistem tutulumu), 25 hastada kronik GvHH (15 cilt, 9 oral, 10 göz, 13 karaciğer, 5 gastrointestinal sistem, 2 akciğer, 1 genital sistem tutulumu) gelişti. 22 nüks tespit edildi. 2 yıllık sağ kalım oranı %66.2, GvHHsüz/nüksüz sağ kalım oranı %19.6, nüks dışı mortalite oranı %19.6 bulundu. 5 yıllık sağ kalım oranı ise %42.8, GvHH'süz/nüksüz sağ kalım oranı %23.4, nüks dışı mortalite oranı %23.2 idi. Akut GvHH oranı %35.7 iken, kronik GVHH oranı %69.7 olarak hesaplandı. CD4 yüksekliği engraftman süresinde kısalma ile ilişkili görüldü. CD8 yüksekliği

olanlarda ileri evre akut GVHH görülme olasılığı artarken ve kronik GVHH görülme olasılığı daha azdı. CD 19 ve CD56 yüksekliğinde yine kronik GVHH görülme olasılığı daha az saptandı. CD 56 miktarı yüksekliğinin akut GVHH ile ters orantılı olduğu görüldü. Fakat GVHH evresi ile arasında ilişki gösterilemedi. Genel olarak nüks olasılığı ölümlerle ilişkili bulunurken lenfosit alt grupları ile ölüm-nüks arasında ilişki görülmüştü. Nakil-donör özellikleri, CD34 ve CD3 sayımları ile çıktılar arasında bağlantı saptanmadı. Bulgular ve ortalamalar tablo1 ve 2'de özetlenmiştir.

Tartışma: Kadın verici-erkek alıcı, MAC rejimi, aile dışı verici, verici yaşı ısrarla akut-kronik GvHH ve TRM ile ilişkilendirilen parametreler olmakla birlikte çalışmamızda bu parametreler ile çıktılar arasında ilişki saptanmamıştır. CD34 sayılarının yüksekliği ile artmış GvHH ve erken engraftman vurgulanmasına rağmen (1), bu ilişki gösterilememiştir. CD3 ile artmış GVHH, hızlanmış engraftman, azalmış nüks bildirilmekle birlikte (1,2,3), çıktılarla korelasyon yoktur. CD4 erken nötrofil ve trombosit engraftmanla ilişkisi hiç bildirilmemiştir, CD8 ve CD56 pozitifliklerinin artmış akut ama azalmış kronik GvHH bulgusu da yenidir ve çelişkili bulunmuştur. CD19'un fazla olması literatürde artmış GvHH bilgisi mevcuttur (3,4,5) ama bu çalışmadaki negatif korelasyon yine şaşırtıcıdır. CD4, CD8 ve CD19 alt tiplerinin naif- regülatuar-hafıza alt tiplerinin irdelenmesi bu çelişkileri aydınlatmada yardımcı olabileceği düşünülmüştür. CD4 regülatuarların azalmış GvHH ile ilişkili olduğu literatürde bildirilmiştir (3,5). 16 ve 56 pozitifliklerin GvHH'daki azalma ilişkisi de literatürleri çelişkili olmakla birlikte değerlendirme için sayılar çok azdır. Daha homojen ve büyük hasta-nakil gruplarında, prospektif şekilde, graft alt analizlerinin daha geniş tutulduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: allojeneik kök hücre nakli, GvHH, lenfosit alt grupları

Kaynaklar

- Jiang P, Yu F, Xu X, et al. Impact of Lymphocyte Subsets of Grafts on the Outcome of Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. Cell Transplant. 2023;32:9636897231157054. doi:10.1177/09636897231157054
- Svenberg, Petter et al. "The importance of graft cell composition in outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with malignant disease." Clinical transplantation vol. 33,6 (2019): e13537. doi:10.1111/ctr.13537
- Gu, Guang et al. "Correlation of graft immune composition with outcomes after allogeneic stem cell transplantation: Moving towards a perfect transplant." Cellular immunology vol. 323 (2018): 1-8. doi:10.1016/j.cellimm.2017.11.002
- Impola, Ulla et al. "Graft Immune Cell Composition Associates with Clinical Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with AML." Frontiers in immunology vol. 7 523. 21 Nov. 2016, doi:10.3389/fimmu.2016.00523
- Zhang, Ran et al. "Influence of graft composition in patients with hematological malignancies undergoing ATG-based haploidentical stem cell transplantation." Frontiers in immunology vol. 13 993419. 15 Sep. 2022, doi:10.3389/fimmu.2022.993419

	CD34	CD3	CD4	CD8	CD19	CD14	CD16	CD56	Donör Yaş
Ölüm	0,703	0,513	0,175	0,850	0,510	0,640	0,726	0,279	0,766
Nüks	0,827	0,687	0,321	0,598	0,321	0,701	0,390	0,912	0,171
Agvhd	0,538	0,263	0,984	0,204	0,280	0,975	0,901	0,043*	0,753
kgvhd	0,124	0,130	0,095	0,023*	0,043*	0,071	0,801	0,046*	0,205
Agvhd12:34	0,450	0,597	0,328	0,236	0,837	1,000	0,067	0,958	0,762
Agvhd1:234	0,362	0,250	0,928	0,038*	0,832	0,447	0,073	0,596	0,578
Kgvhd1-2-3**	0,538	0,489	0,366	0,849	0,806	0,586	0,908	0,875	0,043*
Kgvhd1-2	0,391	0,621	0,248	0,569	0,833	0,508	0,699	0,665	0,667

Resim 1

	Ölen/ölmemeyen	Nüks	Agvhd	Akut12vs34	Kgvhd
cinsiyet	0,789	0,517	0,1	1,0	0,199
Cinsiyet uyum	0,375	0,947	0,686	0,628	0,053
Donör tip	0,447	0,415	0,673	1,0	0,204
kan grubu uyum	0,379	0,687	0,363	0,111	0,912
Rejim	0,288	0,505	0,873	1,0	0,843
agvhd	0,090	0,935	-	-	-
Akut12vs34	0,650	1,000	-	-	-
Akut1vs2-4	0,356	0,642	-	-	-
kgvhd	0,425	0,580	0,006*	0,628	-
Kronik1-2-3	0,109	0,473	0,211	0,301	-
Kronik1-2	0,074	0,348	1,0	0,286	-
nüks	0,000**	-	-	-	0,580

* kıkare

Resim 2

Tablo 1. Demografik Özellikler

Hasta Sayısı	56
Cinsiyet	
Kadın	25
Erkek	31
Median Yaş	45-46 (20-79)
Tanı	
ALL	9
AML	24
MDS	9
KML Blastik Faz	1
HL*	1
DBBHL	1
Anaplastik T Hücreli Lenfoma	1
KMML	1
MZL	2
PMF	1
MM	1
KML	1
KLL	1
KLL Richter	1
ALL:Akut Lenfoblastik lösemi , AML:Akut Myeloid Lösemi, MDS:Myelodisplastik Sendrom, KML:Kronik Myeloid Lösemi, HL:Hodgkin Lenfoma, MM:Multiple Myelom, PMF:Primer Miyelofibroz,KMML: Kronik Myelomonositer Lösemi, MZL: Marginal Zon Lenfoma, KLL:Kronik Lenfositik Lösemi	

Tablo 2. Nakil özellikleri

Donör Özellikleri	
Donör Tipi	
MRD	49
UD	7
Hazırlık Rejimleri	
RIC	26 (%46.4)
MAC	30 (%53.5)
Engraftman günü	
Nötrofil Engraftman Günü	18 (11-30)
Trombosit Engraftmanı Günü	14 (8-29)
Kan Grubu	
Tam Uyumlu	34 (%60.7)
Major Uyumsuz	16 (%28.5)
Minör Uyumsuz	5 (%8.9)
CD 3 Miktarı (10^8 /kg)	1.9 (0.05-23.7)
CD 4 Miktarı (10^8 /kg) (n:51)	1.2 (0.36-1.97)
CD 8 Miktarı (10^8 /kg) (n:53)	0.75 (0.18-2)
CD 19 Miktarı (10^8 /kg) (n:50)	0.32-0.33 (0-1.33)
CD 14 Miktarı (10^8 /kg) (n:48)	1.49-1.54 (0.57-4.62)
CD 16 Miktarı (10^8 /kg) (n:35)	0.18 (0-1.6)
CD 56 Miktarı (10^8 /kg) (n:43)	0.33 (0.02-1.7)

Tablo 3. Posttransplant veriler

Relaps	22
Relaps günü	141(54-1066)
Ex sayısı	24
Ex Özellikleri	
TRM	8
Hastalığa Bağlı	11
GVHD ilişkili	2
Enfeksiyon	3
PGF	0
SGF	1

Hematopoietik Kök Hücreler

P-09

Referans Numarası: 114

HAPLOİDENTİK ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA ENGRAFMAN KİNETİKLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Melis Bektaş¹, Güldane Cengiz Seval¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Muhi Özcan¹, Önder Arslan¹, Taner Demirer¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

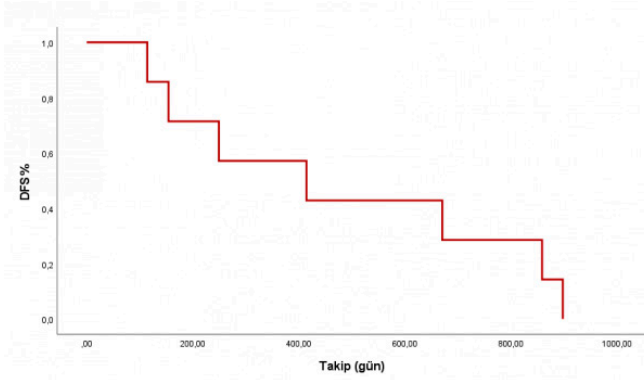
Giriş: Haploidentik Allogeneik kök hücre nakilleri (AKHN) son yıllarda uygun zamanlama ve HLA tam uyumlu akraba dışı verici bulunmasındaki zorluklar, aile bireylerine bu süreçte daha kolay ulaşma gibi nedenlerle yaygınlaşmıştır. Ne yazık ki haploidentik AKHN sonrası daha uzun süreli nötropeni ve T hücre lenfopenisi ile nakil sonrası immün sistemde yavaş bir iyileşme olmaktadır. Bu durumda alıcıların bir kısmında nakil ilişkili mortalite görülmektedir. Bildirilen ölümlerin en sık nedenleri Akut Graft versus host hastalığı(aGVHD) ve fırsatçı enfeksiyonlardır.

Materyal-Metod : Kliniğimizde 2015-2017 yılları arasında haploidentik allogeneik kök hücre nakli yapılmış olan 52 hastayı analiz ettik, ortalanca yaş 50 (21-66) idi. Hastaların 33'ü erkek (%64) ve 19'u kadındı (%36). 40 (%88,5) hastada engraftman oldu. Nötrofil ve trombosit engraftmanı ortalanca süreleri sırasıyla 21 (15-70) gün ve 26,5 (6-39) gündü. 48 hasta periferik kan ve 4 hasta kemik iliği kaynaklı kök hücre ile nakil yapıldı. 45 (%86) hastada 1.ay T ve ayrılmamış kimerizm (%90-100) arasındaydı. 100 günlük evre I- II ve evre III-IV aGVHD sıklığı sırasıyla %44 ve %12 idi. Alıcı ve verici ABO kan grubu uyumsuzluğu 22 (%42) hastada gözlemlendi. Kronik GVHD, 2 hastada gözlemlendi. Nakil sonrası komplikasyonlar sırasıyla en sık mukozit (%98), febril nötropeni (FEN) (%60) ve CMV reaktivasyonu (%58) olduğu gözlemlendi. %13 hasta nakil sonrası nüks/relaps olurken, 29 hastanın (%57) 3 yıl içinde vefat ettiği tespit edildi. Hastalıksız sağkalım (DFS) grafik 1'de verilmiştir. 48 (%92) hasta transplant sonrası siklofosfamid (PT-CY) almıştı. Kalan veriler tablo 1'de açıklanmıştır.

Tartışma: Haploidentik AKHN, birçok erişkin transplant merkezinde yaygın bir yaklaşım haline gelmiştir ve son yıllarda PTCy gibi GVHD önleyen tedavilerle başarıları ve yaygınlığı artmaktadır. Liu ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada yüksek riskli sitogenetiğe sahip AML hastaları için haploidentik nakilleri uyumlu kardeş vericilerle (MSD) karşılaştıran çalışmada benzer OS, LFS, nakille ilişkili mortalite (TRM) ve nüks oranları görülmüştür. Haploidentik nakillerin sonuçlarını MRD'lerle karşılaştıran çoğu çalışmada benzer hayatta kalma sonuçları gözlemlenmesine rağmen, GVHD tam uyumlu akraba vericilerde (MRD) daha düşüktür. Haploidentik grupta anlamlı derecede daha kötü aGVHD oranları ve ciddi aGVHD vakalarında artış tespit edilmiştir. Greft reddini ve GVHD'yi önlemek için verilen immünsupresif tedaviler enfeksiyon riskini beraberinde getirir. Uygun profilaksiye rağmen enfeksiyon, AKHN sonrası morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Haploidentik nakiller arasında virüs ve mantar enfeksiyonları yaygındır. CMV enfeksiyonu sıklığı önemli ölçüde artmaktadır ve tedaviler nötropeni süresini uzatmaktadır. Çalışmamızda hastaların nakil sonrası engraftman sürelerinin uzun olmasının CMV reaktivasyonu, FEN ve fungal enfeksiyonlara bağlı gecikmiş immün yanıt ilişkili olduğu ve buna bağlı yüksek mortalite oranları olduğu düşünülmektedir. Hazırlık rejimleri ve immünsupresyondaki son gelişmeler, haploidentik nakillerde enfeksiyon oranlarını önemli ölçüde azaltmıştır.

Sonuç: MSD ve MRD ile karşılaştırıldığında bile haploidentik bir vericinin birincil tercih olduğu bazı durumlar olabilir. Ancak çalışmaların çoğu retrospektif olduğundan, haploidentik vericilerin potansiyelini değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Haploidentik, allogeneik nakil, engraftman



Grafik 1. Hastalıksız sağkalım ve Takip süresi

Tablo 1.

Veriler	N (%)	Median
Cinsiyet		
Kadın	19 (%36)	
Erkek	33 (%64)	
Yaş	21-66 yaş	50
Hematolojik hastalık		
AML	23 (%44)	
ALL	12 (%23)	
KLL	1 (%2)	
KML/KMML/KMPH	6 (%11)	
MDS	6 (%11)	
Primer Myelofibrozis	1 (%2)	
Aplastik Anemi	1 (%2)	
Agresif T hücreli lenfoma	1 (%2)	
Haplo AKHN öncesi hastalık durumu		
CR	30 (%57)	
PR	4 (%8)	
Aktif hastalık/Relaps	18 (%35)	
Donör		
Baba	7 (%14)	
Anne	2 (%4)	
Kardeş	15 (%28)	
Oğlu	21 (%40)	
Kızı	4 (%8)	
Yeğen	2 (%4)	
Kuzen	1 (%2)	
CD34+ kök hücre kg/106		6,2 (0.9-8.74)
Engrafman süresi (gün)		
Nötrofil (>500 µL;>1000 µL)		19; 21 (15-70 gün)
Trombosit (>20x10 ³ ;>50x10 ³ µL)		12; 26,5 (6-39 gün)
Hazırlık Rejimi		
MAC	31 (%60)	
RIC	21 (%40)	
Kaynak		
Periferik kök hücre	48 (%92)	
Kemik iliği (harvest)	4 (%8)	
Alıcı-Verici ABO uyumsuzluğu		
Major	20 (%38)	
Minör	4 (%8)	
Akut GVHD		
Grade 1-2	23 (%44)	54 (19-304 gün)
Grade 3-4	6 (%12)	
CMV reaktivasyon	30 (%58)	
Mukozit sıklığı	51 (%98)	
Anti-Hbc IgG (+)	15 (%29)	
Fungal Enfeksiyon	8 (%15)	
VOD	4 (%8)	
Emboli	8 (%15)	
FEN	31 (%60)	
Nüks/Relaps	7 (%13)	414 (114-897 gün)
Vefat edenler	29 (%57)	122 (1-920 gün)

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-10

Referans Numarası: 115

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE DONÖR SPESİFİK ANTİKORUN PLAZMAFEREZLE ETKİN DESENSİTİZASYONU

Ekin Kırçali¹, Nihal Kaplan Cönger¹, Yasin Yıldırım¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civrız Bozdağ¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Muhit Özcan¹, Taner Demirer¹, Günhan Gürman¹, Osman İlhan¹, Meral Bektaş¹, Selami Koçak Toprak¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

Amaç: HLA haploidentik ve mismatch vericilerden yapılan allojeneik kök hücre nakillerinde yüksek titrelerdeki "donör spesifik HLA antikorları" (DSA), greftin kaybına sebep olabilmekte, kök hücre nakli önünde bir engel oluşturabilmektedir. Solid organ nakillerindekinin aksine, hematopoetik kök hücre naklinde bu antikorların kaynağı olan alıcı immün sistemi nakil süreciyle birlikte, değişime uğrar. Bu nedenle, HLA antikorlarının donör hücre engraftmanı üzerindeki etkisine, nakilden hemen önce, hızlı etkili bir çözüm bulunabildiğinde naklin uzun dönem başarıları artırılabilir.

Yöntem: Hastaların fiziksel dosyaları, elektronik Avicenna hasta kayıt sistemi kullanılarak geriye dönük veri toplanmıştır. Bu bildiride Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD' de Temmuz 2016- Temmuz 2023 tarihleri arasında terapötik plazma değişimiyle desensitizasyon yapılmış 18 erişkin hastanın verileri paylaşılmıştır. 18 yaşında küçük hastalar, desensitizasyonda rituksimab ve yüksek doz ivig kullanılan hastalar çalışmada dışındadır.

Bulgular: Hastaların 11' i (% 61,1) kadındır. Ortanca yaş 52' dir. Tedavi öncesi ortanca DSA konsantrasyonu 22118 MFI' dır. Plazmaferез öncesi 10 hastada (% 55,6) C1q da pozitif bulunmuştur. Ortanca plazmaferез seans sayısı 3' tür (2- 7). Desensitizasyon yapılan hastalarda taze donmuş plazma ya da insan albumini kullanılmıştır. 1- 1,5 kat hacimde işlem uygulanmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda anafaksi, şiddetli ürtiker ya da vazospazm görülmemiştir. Plazmaferез sonrası ortanca DSA yoğunluklarında istatistiksel anlamlı düşüş gözlenmiştir.

Yorum: Plazma değişimi, donör spesifik antikorlu bulunan hastalarda nakil öncesinde uygulanabilen, iyi tolere edilen, engraftmanı koruyabilme potansiyeli olan etkin bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: donör spesifik antikor, plazma değişimi, mismatch, kök hücre nakli

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-11

Referans Numarası: 116

POST-TRANSPLANT SİKLOFOSFAMİD KULLANILAN ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKİLLERİNDE VİRAL ENFEKSİYONLARIN SIKLIĞI

Çiğdem Bulut¹, Abdullah Talha Öcal¹, İkbāl Ok Bozkaya¹, Şerife Mehtap Kanbur¹, Dilek Kaçar¹, Özlem Arman Bilir¹, Namık Yaşar Özbek¹

¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi

Giriş: Tam uyumlu olmayan, 9/10 uyumlu akraba dışı ve haploidentik nakillerin sayısı tüm dünyada giderek artmaktadır. Bununla birlikte; tam uyumlu olmayan akraba dışı ve haploidentik hematopoetik kök hücre nakli greft yetmezliği veya ciddi graft-versus-host hastalığı (GVHH) ile sonuçlanan önemli alloreaktivite ile ilişkilendirilmiştir. Bu nakillerde transplantasyon sonrası siklofosfamid (PTCy) kullanılması, GVHH oranlarının iyileşmesine ve tam uyumlu donörlerle yapılan nakillerle benzer sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Ancak, PTCy kullanımının daha yüksek oranda viral reaktivasyon gibi komplikasyonlarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada merkezimizde yapılan allojenik kök hücre nakillerinde GVHH profilaksisi olarak post-transplant siklofosfamid alan ve almayan hastalarımızı virüs reaktivasyon açısından karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal-method: Merkezimizde Ocak 2020 ve Aralık 2023 tarihleri arasında allojenik nakil yapılan toplam 199 hastanın verileri retrospektif olarak kaydedildi. Hastaların demografik verileri, verici özellikleri, kök hücre kaynağı, GVHH profilaksileri, PTCy alma durumu, sitomegalovirus (CMV), Epstein Barr virüs (EBV), adenovirus, BK virüs (idrar ve kan) PCR sonuçları, solunum yolu viral paneli sonuçları hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyaları incelenerek kaydedildi. Tekrarlayan nakil yapılan hastaların ikinci nakil sonrası sonuçları ve otolog nakil yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Sonuçlar: Çalışmaya 199 hasta dahil edildi. Kız/ Erkek: 78/ 121. Median yaş; 72 ay (min-max:2-216 ay). Hastaların tanıları Tablo 1’de özetlenmiştir. Nakiller; 97 hastada (%48.7) tam uyumlu kardeş donörden, 86 hastada (%43,2) akraba dışı, 16 hasta (%8) haploidentik nakil olduğu görüldü. HLA uyum oranı incelendiğinde 130 hastada (%65,3) tam uyumlu, 52 hastada (%26,1), 9/10 uyumlu olduğu geri kalan hastalarında haploidentik olduğu görüldü. Hematopoietik kök hücre kaynağı olarak 84 hastada (%42.2) kemik iliği, 109 hastada (%54.7) periferik kök hücre, 6 hastada (%3) kemik iliği ve periferik kök hücre birlikte kullanıldı. GVHH profilaksisine ek olarak PTCy alan 31 hasta (%15.6) vardı. Post-transplant siklofosfamid alan grupta CMV, BK virüs PCR pozitifliği almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (p<0.05). Adenovirus ve EBV pozitifliği açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tartışma: Graft-versus-host hastalığı profilaksisi olarak PTCy kullanımı ile transplantasyon sonrasında enfeksiyon görülme sıklığı ve sonuçları tam olarak bilinmemektedir. Çalışma grubumuzda PTCy alan hastalarda, CMV ve BK virüs enfeksiyonlarının görülme sıklığı almayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Adeno virüs, EBV PCR pozitifliğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı. Sonuç olarak; PTCy kullanılan hastaların viral enfeksiyonların reaktivasyonu açısından yakın takip edilmesi gerektiğini ve özellikle CMV ve BK virüs taramalarının düzenli aralıklarla yapılmasının hastaların izlemi-ne olumlu katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: post-transplant siklofosfamid, viral enfeksiyon

Kaynaklar

1. Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, Bashey A, Beitinjaneh A, Castillo P, Chemaly RF, Chen M, Ciurea S, Dandoy CE, Diaz MA, Fuchs E, Ganguly S, Kanakry CG, Kanakry JA, Kim S, Komanduri KV, Krem MM, Lazarus HM, Liu H, Ljungman P, Masiarz R, Mulrone C, Nathan S, Nishihori T, Page KM, Perales MA, Taplitz R, Romee R, Riches M. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2021 Jun 10;137(23):3291-3305. doi: 10.1182/blood.2020009362. PMID: 33657221; PMCID: PMC8351903.
2. Esquirol A, Pascual MJ, Kwon M, Pérez A, Parody R, Ferra C, Garcia Cadenas I, Herruzo B, Dorado N, Hernani R, Sanchez-Ortega I, Torrent A, Sierra J, Martino R; Spanish Group for Hematopoietic Stem cell Transplantation (GETH). Severe infections and infection-related mortality in a large series of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Oct;56(10):2432-2444. doi: 10.1038/s41409-021-01328-4. Epub 2021 May 31. PMID: 34059802; PMCID: PMC8165955.

Tablo 1. Nakil yapılan hastaların tanılarına göre dağılımı

Hasta Alt Grupları	Sayı	%
Akut Lenfoblastik Lösemi	55	27.6
Akut Miyeloid Lösemi	23	11.6
Aplastik Anemi	24	12.1
Metabolik Hastalık	4	2.0
İmmün Yetmezlik	46	23.1
Talasemi	21	10.6
Non-Hodgkin Lenfoma	3	1.5
Nadir Kemik İliği Yetmezliği	7	3.5
Kronik Miyeloid Lösemi	1	0,5
Relaps Akut Lenfoblastik Lösemi	7	3.5
Relaps Akut Miyeloid Lösemi	2	1.0
Juvenil Miyelomonositik Lösemi	6	3,0

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

P-12

Referans Numarası: 117

LENALİDOMİD VE DARATUMUMAB İNDÜKSİYON TEDAVİLERİNİN OPKHN'DE MOBİLİZASYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Merve Yüksel¹, Mehmet Hakan Akbulut¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Güldane Cengiz Seval¹, Taner Demirer¹, Muhi Özcan¹, Önder Arslan¹, Yasin Yıldırım², Nihal Kaplan Cönger², Pervin Topçuoğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Terapötik Aferez Merkezi

Giriş: Yüksek doz kemoterapi ve ardından otolog hematopoietik kök hücre nakli (OPKHN), transplantasyona uygun yeni tanı multipl miyelom (MM) hastalarda standart tedavi şeklidir. OPKHN için toplanan CD34 sayısı ileri yaş, komorbiditeler, indüksiyon ve radyoterapi tedavisi, mobilizasyon rejimi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Çok sayıda retrospektif çalışma Lenalidomid ve Daratumumab içeren rejimlerin daha yüksek oranda periferik kök hücre toplama başarısızlığı ve daha düşük CD34+ verimi ilişkili olduğunu göstermiştir. Yalnızca G-CSF ile mobilize edilen hastalar Lenalidomid ve Daratumumab ile ilişkili periferik kök hücre toplama başarısızlığına eğilimlidir ve bu durum siklofosfamid ve Plerixafor eklenmesine yol açmıştır. Birçok çalışma pleriksafor'un G-CSF ile kombinasyonunun Lenalidomid ve Daratumumabın periferik kök hücre koleksiyonu üzerindeki olumsuz etkilerini iyileştirdiğini göstermiştir. Bizde merkezimizde MM tanısı ile OPKHN uygulanan hastalarda indüksiyonda Lenalidomid ve Daratumumab maruziyetinin periferik kök hücre toplama başarısızlığı ve engraftman üzerindeki etkilerini retrospektif olarak değerlendirdik.

Method: Bu çalışmamızda AÜTF Hematoloji Bilim Dalında MM tanısı almış 200 hasta 2019-2023 yılları arasında OPKHN nakli için kök hücre mobilizasyonu sırasında Pleriksafor ihtiyacı açısından retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar indüksiyon rejiminde Lenalidomid almayanlar, Lenalidomid ve Daratumumab bazlı rejim alanlar olarak üç gruba ayrılmıştır. Gruplarda mobilizasyon sırasında Pleriksafor ihtiyacı olanlar ortalama toplanan CD34 10⁶/kg miktarı nötrofil ve trombosit engraftman süreleri değerlendirilmiştir. Mobilizasyonun başarısızlığı minimum <2x10⁶ CD34+ hücre/kg hedefinin toplanması olarak tanımlandı (yeterli hedef: ≥4x10⁶ CD34+ hücre/kg). G-CSF'ye başladıktan sonraki 5. günde periferik kan CD34+ >20 /µl ise hastalara toplama prosedürü uygulandı ve afe-rezin ikinci gününde ≥2x10⁶ CD34+ hücre/kg toplayamayanlar başarısız olarak kabul edildi. G-CSF ve G-CSF+ KT (Siklofosfamid) ile yeterli ürün toplanamayan hastalara Pleriksafor uygulandı. 200 hastanın 91 tanesi indüksiyon rejiminde Lenalidomid tedavisi almamış, 79 Lenalidomid ve 30 tanesi de Daratumumab bazlı rejim almıştır. Ortalama yaş gruplarda sırasıyla 59, 57 ve 59 ve cinsiyet dağılımı E/45 K/46, E/40 K/39 ve E/20 K/10 olarak belirlendi. Indüksiyon tedavisinde Lenalidomid almayan 61(%67) hasta yalnız G-CSF, 20 (%21) G-CSF+Cy ve 10(%11) hastada Pleriksafor ihtiyacı olmuştur. Lenalidomid bazlı indüksiyon rejimi alanlarda 31 (%39) yalnız G-CSF, 18 (%23) G-CSF+Cy ve 30 (%38) hasta pleriksafor ihtiyacı olmuştur. Daratumumab alan hastaların 9(%30)'da yalnız G-CSF, 7(%23,3) G-CSF+Cy ve 14(%46,7)'de pleriksafor ihtiyacı olmuştur. Her üç grupta toplanan toplam CD34 10⁶/kg sayısı ortalama sırasıyla; 8,44±2,24, 9,2±2,44 ve 7,59±2,26 Daratumumab alan grupta daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,007). Nötrofil engraftmanı lenalidomid alan grupta ortalama 11,74 ±1,84 Lenalidomid alan grupta 12,05 ± 2,17 ve Daratumumab alanlarda ise 12,67±1,49 gün olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır (p:<0,001). Trombosit engraftmanına kadar geçen süre sırasıyla; ortalama 13,51±5,4, 12±5,09 ve 15,14±4,55 gün olup en uzun Daratumumab alan grupta olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,019).

Sonuç: Sonuç olarak, indüksiyon tedavisinde Lenalidomide maruz kalmanın, toplanan greftlerde miyeloid progenitorların baskılanmasıyla ilişkili olduğu görüldü. Özellikle son yıllarda indüksiyon rejimlerine Daratumumab eklenmesiyle daha derin yanıtlar elde edildiğini ancak kök hücre mobilizasyonu ve toplanması üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceğini doğrulanmaktadır. Ancak pleriksaforun hem Lenalidomid hemde Daratumumabın mobilizasyon üzerindeki bu negatif etkisinin üstesinden geldiğini gösterdik.

Anahtar kelimeler: Pleriksafor, Kök Hücre Mobilizasyonu, Daratumumab, Lenalidomid

Kaynaklar

1. Bhutani D et.al. Evaluating the effects of lenalidomide induction therapy on peripheral stem cells collection in patients undergoing autologous stem cell transplant for multiple myeloma. Support Care Cancer. 2013 Sep;21(9):2437-42.
2. Dosani T et.al. Impact of lenalidomide on collected hematopoietic myeloid and erythroid progenitors: peripheral stem cell collection may not be affected. Leuk Lymphoma. 2019 Sep;60(9):2199-2206.
3. Mark T et.al. Stem cell mobilization with cyclophosphamide overcomes the suppressive effect of lenalidomide therapy on stem cell collection in multiple myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Jul;14(7):795-8.
4. Lemonakis et.al. Impact of daratumumab-based induction on stem cell collection parameters in Swedish myeloma patients. Haematologica. 2023 Feb 1;108(2):610-614
5. Kumar S et.al. International Myeloma Working Group. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. Blood. 2009 Aug 27;114(9):1729-35

Tablo1.Hastaların Bazal Karakteristik ve Klinik Özellikleri

	Lenalidomid (-)	Lenalidomid (+)	Daratumumab +
Değişken	N:91	N:79	N:30
Yaş (Median)	59 (36-74)	57(32-72)	59,4 (32-76)
Cinsiyet			
Erkek	45 (49,5)	40 (50,6)	20 (33,3)
Kadın	46 (50,5)	39 (49,4)	10 (66,7)
Evre (R-ISS)			
1	16 (26,7)	27 (45)	17 (28,3)
2	19 (28,4)	25 (37,3)	23 (34,3)
3	6 (24)	8 (32)	11 (44)
Subtip			
Hafif zincir	28 (31,1)	12 (15,4)	5 (16,7)
Ig A	16 (17,8)	12 (15,4)	6 (20)
Ig G	45 (50)	52 (66,7)	18 (60)
Ig M	1 (1,1)	2 (2,6)	1 (3,3)
Transplant Öncesi Hastalık Durumu			
CR- s CR	11 (12,1)	27 (34,2)	8 (26,7)
VGPR	66 (72,5)	44 (55,7)	12 (40)
PR	13 (14,3)	5 (6,3)	6 (20)
SD	0 (0)	1 (1,3)	0 (0)
Aktif hastalık	1 (1,1)	2 (2,5)	4 (13,3)
Mobilizasyon			
GCSF	61 (67)	31 (39)	9 (30)
GCSF+CY	20 (21)	18 (23)	7 (23,3)
Pleriksafor	10 (11)	30 (38)	14 (46,7)
Hazırlık Rejimi			
MEL 140	22 (24,2)	6 (7,6)	9 (30)
MEL 200	68 (74,7)	70 (88,6)	21 (70)
BLU-MEL	1 (1,1)	3 (3,8)	0 (0)
İndüksiyon kür (Median)	4 (1-8)	4 (2-12)	5 (3-10)

Tablo 2. İndüksiyon Tedavisinin Sonuçları

	Lenalidomid (-)	Lenalidomid (+)	Daratumumab (+)		2'li Karşılaştırma		
Değişkenler	N:91	N:79	N:30	P değeri	VCD vs DARA	VRD vs DARA	VCD vs VRD
CD34 sayısı 10 ⁶ /kg Ort± SD Median (min-maks)	8,44±2,24 8,5 (3,1-17,2)	9,2±2,44 8,98 (3,5-15,7)	7,59±2,26 8,18 (2,32-12,75)	0,007*	0,348	0,008	0,129
Aferez Sayısı Ort± SD Median (min-maks)	1,7±0,64 2 (1-3)	1,63±0,68 2 (1-4)	1,83±0,79 2 (1-4)	0,430	-	-	-
Nötrofil Engrafmanı Gün Ort± SD Median (min-maks)	11,74±1,84 11 (10-21)	12,05±2,17 11,5 (10-24)	12,67±1,49 12 (11-17)	<0,001*	<0,0001	0,005	0,464
PLT Engrafmanı Gün Ort± SD Median (min- maks)	13,51±5,4 12 (8-44)	12±5,09 12 (7-42)	15,14±4,55 13 (9-28)	0,019*	0,015	0,081	1

Pediyatrik Konular

P-13

Referans Numarası: 30

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA ERİTROSİT VE TROMBOSİT TRANSFÜZYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Naz Güçlü², Suar Çakı Kılıç¹

¹Sbü Ümraniye Eah Pediyatrik Kıt Ünitesi

²Sbü Ümraniye Eah Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Kliniği

Giriş ve Amaç: Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), çocuklarda malign ve malign olmayan hematolojik, genetik ve metabolik hastalıklar, immün yetmezlikler, otoimmün hastalıklarda önemli bir tedavidir. Allojenik HKHN hastalarının transfüzyon ihtiyaçlarına dair veriler kısıtlıdır. Çalışmamızın amacı pediyatrik allo-HKHN alıcılarında transfüzyon desteği hakkında niceliksel veri sağlamak ve hasta veya transplantasyonla ilgili faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada hastanemiz Çocuk Kemik İliği Nakli Merkezinde, Mart 2019 ile Aralık 2022 tarihleri arasında allojenik HKHN yapılan 0- 18 yaş aralığında 60 hasta dahil edildi. Veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Bulgular: Bu çalışma Mart 2019-Aralık 2022 tarihleri arasında HKHN yapılan 21(%35)'i kız 39(%65)'u erkek olmak üzere 60 hastada retrospektif olarak yapıldı

- Hastaların yaşları, 2 ila 206 ay (ortalama 75,5 ay) arasındaydı.
- Nakil öncesi ES ve TS transfüzyon sayısı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p=.001).
- Malign hastalık tanısı olanların non-malign tanısı olanlara göre, nakil öncesinde transfüze edilen ES (p=.05) ve TS (p<.001) miktarının daha yüksek olduğu bulundu
- Nakil sonrası 0-30. günler arasındaki ES ve TS transfüzyonunun, hastanın yaşı ile anlamlı bir ilişkide olduğu (p<.05), 31-100. Günler aralığında TS transfüzyonu için de anlamlı olduğu görüldü. (p<.05)
- Non-malign hastalık tiplerine göre nakil sonrası 0-30.günler arasında transfüze edilen ES ve TS miktarında farklılıklar olduğu saptandı (p<.05).
- Hazırlık rejimleri; 49 (%81,7) hastaya MA, 6 (%10) hastaya NMA hazırlık rejimi uygulandı. Beş (%8,3) hastaya hazırlık rejimi verilmedi. Hazırlık rejimiyle nakil sonrası 0-30. gün aralığında hastalara transfüze edilen TS miktarı arasında anlamlı fark bulundu.(p<.05) Nakil sonrası 31-100. Günler arası TS ve ES transfüzyonunun miktarı hazırlık rejimine göre değişiklik göstermediği saptandı.
- İmmüsupresif tedavi kullanımı ile transfüzyon ilişkisi incelendiğinde; nakil sonrası 0-30.gün ve 31-100. gün arasında transfüze edilen ES miktarının, immüsupresif kullanımından bağımsız olduğu görüldü. Nakil sonrası 0-30. Günler arasında transfüze edilen TS miktarının immüsupresif kullanılan hastalarda daha fazla olduğu gösterildi (p=.001) Nakil sonrası 31-100 gün arasında TS transfüzyonu ile immüsupresif kullanımı arasında anlamlı fark saptanmadı.
- Trombosit engraftman zamanı 21 günden fazla olan hastaların, engraftman zamanı 21 günden kısa olan hastalara kıyasla nakil sonrası 0-30. günde daha fazla TS transfüzyonu aldığı (p<.001) saptandı. Trombosit engraftman süresi 21 günden fazla olan hastalara diğerlerine oranla nakil sonrası 0-30. günde daha fazla ES transfüze edildiği anlaşıldı.
- Nakil sonrası 30-100. gün arası transfüze edilen ES miktarı ile trombosit engraftman zamanı arasında anlamlı bir ilişki görülmedi.
- Karışık kimerik hastalara, tam kimerik hastalara kıyasla nakil sonrası 0-30. günler içerisinde daha az TS transfüzyonu yapıldığı belirlendi. (p<.05) Nakil sonrası 31-100. gün arası TS transfüzyon miktarlarına bakıldığında ise karışık kimerik ve tam kimerik hastalar arasında farklılık olmadığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmış çocuk hastalarda nakil sonrası transfüzyon ihtiyacını belirlemek için incelenen faktörler arasından yaş, nakil öncesi transfüzyonlar,

trombosit engraftman zamanı, kimerizm durumu, hazırlık rejimi uygulanma durumu ve hastalık tanısının literatüre uyumlu olarak transfüzyon ihtiyacına etkisi olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, transfüzyon

■ Pediatrik Konular

P-14

Referans Numarası: 31

NÖTROPENİK HASTADA YARA BAKIMINDA İNFRARED (KIZILÖTESİ) UYGULAMASI OLGU SUNUMU

Nurhatun Köse¹, Yasin Karakuş¹, İlayda Küçükkaşdal¹, Hanife Nur İnanköç¹, Nazmiye Aksu¹, Dilek Ece¹, Dilek Avni Ece¹, Abdullah Avni Atay¹, Barış Malbora¹

¹T. C. İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Merkezi

Giriş-Amaç: Hematolojik veya solid organ tümörü olan hastalarda ve kemik iliği nakli sürecinde kemoterapi sonrasında farklı nedenlerle gastrointestinal problemler görülebilir. Bunların başında diyare ön plandadır. Diyareye bağlı perianal lezyonlar yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceği gibi ciddi bir enfeksiyon odağı da oluşturmaktadır. Yara yerinin hızlı iyileşmesi bu tür komplikasyonları azaltmada etkin bir yoldur. Yara yeri bakımının önemli basamakları hijyen, hastaya uygun pozisyon verilmesi, yeterli beslenme, epitelizasyonu hızlandırıcı ve enfeksiyon önleyici lokal tedaviler ve yaranın hava ile temasını içermektedir. Yara yerinin kuru kalması da iyileşmeyi hızlandırır. Kızılötesi ışığın bütün lezyonlarda kullanılması hem lezyonun kuru kalması hem de cilt epitelizasyonunu hızlandırması açısından önemlidir. Bu çalışmada kızılötesi ışık uygulamasının yara yerinin iyileşmesindeki öneminin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Olgu: Akut miyeloid lösemi tanısıyla izlenen 4 aylık kız hastanın AML-BFM 2019 ikinci indüksiyon HAM protokolü sonrasında, nötropenik dönemde günde ortalama 15 kez, sulu, sarı-yeşil renkli dışkılamaları ortaya çıktı. Mikrobiyolojik değerlendirmede herhangi bir mikroorganizma görülmedi. Viral testleri negatif idi. Bu dönemde perianal bölgede yaklaşık 7x10 cm erode lezyonlar gelişti (Resim 1). Bu bölgeye topikal antibiyotik ve çinko bazlı kremler uygulandı. Almakta olduğu anne sütüne ek olarak proteinden zengin, yaşına uygun mama verildi. Ayrıca kızılötesi ışık uygulandı. Günde 4 kez 15 dakika, yaklaşık 40 cm uzaklıktan 5 günlük Beurer II® cihazıyla yapılan kızılötesi ışık uygulaması sonrasında lezyonlarda tama yakın gerileme gözlemlendi (Resim 2).

Sonuç: İnfrared ışık uygulaması ile yara üzerinde hızla iyileşme ile birlikte ağrı şikayetinde azalma gözlenmiştir. Uygulamanın enfeksiyonunun önlenmesine, hastanın yaşam kalitesini arttırmaya ve hastane yatışının kısaltılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Kaynaklarda belirtilen çalışmalarda bilimsel olarak İnfrared ışık uygulamasında ileri düzeyde anlamlı farklar bulunmakla birlikte histopatolojik inceleme sonucunda, deney grubunda kontrol grubuna göre doku tamirinin hızlandığı görülmüştür.

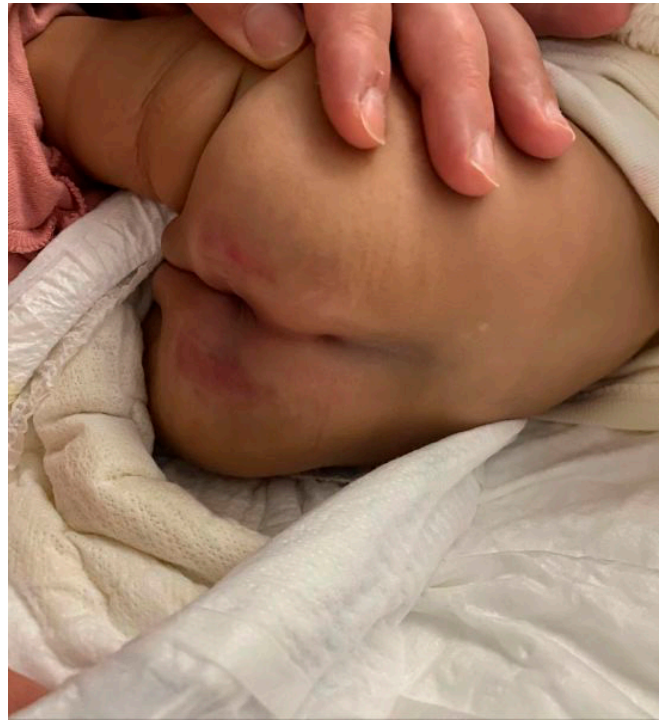
Anahtar kelimeler: İNFRARED, YARA BAKIMI, NÖTROPENİK DÖNEM

Kaynaklar

- The effectiveness of narrow band infrared beam on primary wound healing. . 1999; 5(4): 229-234
- Evaluation of the degree of effectiveness of biobeam low level narrow band light on the treatment of skin ulcers and delayed postoperative wound healing PMID: 1437861



Resim 1. Kızılötesi ışık tedavisi öncesi



Resim 2. Kızılötesi ışık tedavisi sonrası

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

P-15

Referans Numarası: 120

HODGKIN LENFOMA HASTALARINDA PRENAKİL KURTARMA TEDAVİSİNE BRENTUKSİMAB VEDOTİN EKLENMESİ NAKİL BAŞARISINI ETİKLER Mİ?

Taner Tan¹, Hakan Kalyon¹, Ümit Barbaros Üre¹, Emre Osmanbaşoğlu¹, Sinem Civröz Bozdağ¹, Ahmet Burhan Ferhanoğlu¹, Meltem Olga Akay¹

¹Koç Üniversitesi Hastanesi

Giriş: Hodgkin lenfoma hastalarının %30-40'ı relaps/refrakter(r/r) seyredir. Bu hasta grubunda kemoterapi içeren standart kemoterapi yaklaşımları ile %40-50 yanıt elde edilirken brentuksimabın kurtarma tedavilerine eklenmesi ile yanıt oranları %70'lerin üstüne çekilebilmiştir. Ancak literatürde bu iki tedavi protokol grubunu karşılaştıran veri bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmada kendi merkezimizde

Otolog kök hücre nakline uygun r/r hastalarda brentuksimab bendamustin kombinasyonunun ile ıce kemoterapi protokolünün nakil sonuçları üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Otolog kök hücre nakli olan 47 hastadan 36 tanesi ıce(n:17) veya brentuksimab-bendamustin(n:19) kullanmıştır. Her 2 grup arasında yaş ve cinsiyet

farkı saptanmamıştır. İce almış olan 17 hastanın 6'ında (%35) pretransplant tam yanıt elde edilirken brentuximab bendamustin kolunda ise 19 hastanın 17'sinde (%89) yanıt sağlanabilmiştir.

İce grubundaki tüm hastalarda bu tedavi sonrasında gcsf ile kök hücre mobilizasyonu elde edilmiştir. Brentuximab bendamustin kolunda sadece 9 hastada bu tedavi sonrasında g-csf ile kök hücre mobilizasyonu gerçekleştirilebildi. 8 Hastada etoposide, 2 hastada ise plerixafor kullanımı gerekmiştir. İki grup arasında plerixafor kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). İce kolunda $7.9(4.5-17) \times 10^6/\text{kg}$ cd34+ kök hücre toplanırken diğer kolda $6.9(2.4-14) \times 10^6/\text{kg}$ hücre toplanabilmiştir ($p=0.02$).

Otolog kök hücre nakli sürecinde 2 gruptaki hastalar arasında nötrofil ve trombosit engraftmanı açısından fark gözlenmemiştir. Neu engraftman 9(8-13) gün vs 10(6-12) gün ($p=0.974$), Trombosit engraftmanı 10(8-15) gün vs 10(7-14) gün ($p=0.199$)

Tartışma ve sonuç: Hodgkin lenfoma hastalarında kurtarma tedavisi olarak bv bnda protokolü ile nakil öncesi elde edilen yanıt oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunurken kök hücre mobilizasyonu açısından ıce protokolüne göre daha fazla plerixafor ihtiyacı olmuştur. Toplanan hücre sayısı ve nakil engraftman kinetikleri üzerine herhangi bir negatif etki gözlenmemiştir. Daha fazla hasta sayısı içeren prospektif ve geniş çalışmalarla brentuximab içeren kurtarma tedavilerinin bu ajanın kullanılmadığı protokollerden üstünlüğü değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma; brentuximab; vedotin; ıce; mobilizasyon; plerixafor

■ Hücre Terapisi / Hücre Tedavisi

P-16 Referans Numarası: 121

ALLOJENEİK NAKİL SONRASI RELAPSTA VENETOKLAKS, AZAS İTİDİN, GILTERİTİNİB KOMBİNASYONU

Taner Tan¹, Hakan Kalyon¹, Emre Osmanbaşoğlu¹, Ümit Barbaros Üre¹, Meltem Olga Akay¹, Sinem Civriz Bozdağ¹

¹Koç Üniversitesi Hastanesi

Giriş: Akut miyeloid lösemilerdeki moleküler alt yapılar değerlendirildiğinde görülme sıklığının %30'lara ulaşması FLT-3 mutasyonunun detaylı değerlendirilmesi ve özellikle bu hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ihtiyacını doğurmuştur. Admiral çalışması ile relaps/refrakter FLT-3 (+) AML'de kurtarma tedavisi olarak tek ajan kullanımının allojeneik nakile köprü tedavisi olduğu gösterilmiştir. Ancak allojeneik nakil sonrası relaps ve venetoklaks azasitidine ile kombinasyon olarak kullanım verisi kısıtlıdır. Biz de bu protokolü uyguladığımız ve 2.allojeneik kök hücre nakline ilerlemiş olan 2 hastayı özetlemeyi amaçladık.

Olgu: 64 yaş erkek hasta 2022 yılında FLT3 ITD(+) AML tanısı almıştır. Midostaurin ve 7+3 kombinasyon tedavisi sonrası tam yanıt elde edilen hastaya 2 kür yüksek doz ARA-C konsolidasyon protokolü verilmiştir. Takipte nüks olan hastaya FLAG-IDA + venetoclax protokolü sonrası 2.tam remisyon elde edilerek 9/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden allojeneik kök hücre nakli yapıldıktan sonra hasta, midostaurin idame tedavisi ile izlenmiştir. Dördüncü ayında hematolojik nüks gerçekleşen hasta için gilteritinib+ azasitidin+venetoclax kombinasyon tedavisi ile gilteritinib altındaki akut pankreatit gelişen hastada doz azaltılmasına gidilmesi gerekmiştir. Bu tedavi sonrası tam hematolojik yanıt ve moleküler yanıt elde edilen hastaya kızından haploidentik allojeneik hematopoietik kök nakli yapılmıştır. Nakil sonrası tam donör kimerik ve moleküler remisyonunda hastada sorafenib ile idame tedavisine nakil sonrası 6.ayında halen devam edilmektedir.

19 yaş erkek hasta 2022 yılında FLT3 ITD(+) AML tanısı almıştır. Midostaurin ve 7+3 kombinasyon tedavisi sonrası yanıtı olmayan hastaya 1 kür daha 7+3 kombinasyon tedavisi ve midostaurin verilmiş, yanıt sağlanamaması üzerine FLAG-IDA+ venetoclax tedavisine geçilmiş, remisyon elde edilmiştir. 1.tam remisyonunda 10/10 uyumlu akraba dışı erkek vericiden allojeneik kök hücre nakli olan hasta sorafenib idame tedavisini almıştır. +5. Ayda hematolojik nüks gerçekleşen hastanın tedavisi gilteritinib+desitabin+venetoclax olarak düzenlenmiştir ancak bu tedavi ile remisyon sağlanamaması üzerine FLAG-IDA + venetoclax ve gilteritinib tedavisi verilmiş, bu protokol ile remisyon elde edilmesi üzerine akraba dışı 10/10 uyumlu 2.bir erkek vericiden ikinci allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılmıştır. Post nakil sorafenib idamesi ile izlendiği sırada

moleküler nüks, kimerizm kaybı olması üzerine gilteritinibe geçilmiştir. Hasta bu tedavi sonrasında tam hematolojik ve moleküler yanıtı olarak devam etmektedir.

R/R AML hastalarında tek ajan tedavisi, köprü yaklaşımı olarak kullanılmakla birlikte venetoclax HMA ve gilteritinib kullanımının özellikle bu iki hastanın klinik gidişatı dikkate alındığında son derece faydalı olduğu görülmektedir. Çoklu seri tedavi almış ve allojeneik nakile rağmen R/R olarak değerlendirilen AML hastalarında gilteritinibin BCL-2 inhibitörü ve hipometile edici ajan ile kombinasyonu fayda sağlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Gilteritinib; AML; FLT-3 ; venetoklaks; hipometile edici ajan; relaps

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-17 Referans Numarası: 123

TCRA Aβ(+) DEPLESYONU VE TRANSPLANTASYON SONRASI SİKLOFOSFAMİD İLE YAPILAN HAPLOİDENTİK NAKİLLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Merve Tellioglu Sarıalan¹, Ebru Yılmaz², Deniz Koçak Göl², Muhammed Mustafa Özdemir², Alper Özcan², Veyzel Gökçü², Musa Karakükçü²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Kayseri

Giriş ve Amaç: Graft versus host hastalığı (GVHH), allojenik hematopoietik kök hücre naklinin (HKHN) önemli bir komplikasyondur. Transplantasyon sonrası siklofosfamid (post-cy) uygulaması, kök hücre infüzyonundan sonraki +3 ve +4. Günlerde verilerek alloreaktif çoğalan T hücreleri baskılayıp hem nakil reddinin hem de GVHH'nin önlenmesini sağlayan düşük maliyetli, kolay uygulanabilen ve etkili bir GVHH profilaksisi yöntemidir. (1). TCRAβ(+) hücre depleksyonu ise immünomanyetik bir yöntem kullanılarak in vitro donör graft işlemesi ile TCRAβ(+) T hücreleri zayıflatılarak GVHH'den korunmayı sağlar (2). Çalışmamızda kliniğimizde TCRAβ(+) depleksyonu ve post-cy ile yapılan haploidentik kemik iliği nakillerinin klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırmak amaçlandı.

Hastalar ve Metod: Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Merkezi'nde TCRAβ(+) depleksyonu/ transplantasyon sonrası siklofosfamid ile haploidentik kemik iliği yapılan 59 çocuk olgu dahil edildi. Hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların 45'ine TCRAβ(+) depleksyonu haploidentik nakil, 14'üne post-cy haploidentik nakil yapıldı. TCRAβ(+) depleksyonu ile nakil yapılan hasta grubuna 25 relaps/refrakter AML ve 20 relaps/refrakter ALL tanısı ile 53 nakil gerçekleştirildi. Nakil sırasında ortalama $17 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre infüze edildi. Myeloid ve trombosit engraftmanları ortalama +13.günde gerçekleşti. Rituksimab profilaksisi almayan 1(%1,8) hastada PTL, 8(%15) hastada graft rejeksiyonu, 33(%63) hastada viral enfeksiyon, 7(%13) hastada lösemi ilişkili ölüm gerçekleşti. Total mortalite %28 olarak saptandı. Buna karşılık post-cy nakil yapılan 14 hastanın 7'sine relaps/refrakter AML ve 7'sine relaps/refrakter ALL tanısı ile nakil yapıldı. Nakil sırasında ortalama $9 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre infüze edildi. Myeloid engraftmanı ortalama 19, trombosit engraftmanları ortalama +22.günde gerçekleşti. Bu hasta grubunda PTL ve graft rejeksiyonu görülmeydi. 2 hasta zayıf graft fonksiyonu olarak değerlendirildi. 7(%71) hastada viral enfeksiyon tespit edildi. Nakil sonrası immün yapılanmaya bakıldığında 1. Aydan sonra post-cy ile yapılan nakillerde CD4 ve CD8 yapılanmasının daha hızlı olduğu gözlemlendi. TCRAβ(+) depleksyonu ile nakil yapılan hastaların 9'unda (%20) grade 1-2 akut GVHH, 3'ünde (%6) hafif-orta kronik GVHH gözlemlendi. Post-cy nakil yapılan hastaların 1'inde (%7) grade 1-2 akut GVHH, 1'inde (%7) ağır kronik GVHH gelişti. Total mortalite %35 idi. TCRAβ(+) depleksyonu nakil grubunda %41 oranında relaps, lösemisiz sağ kalım %51 tespit edilirken, post-cy nakil grubunda %21 oranında relaps, lösemisiz sağ kalım %78,6 idi.

Tartışma ve Sonuç: Tam uyumlu vericisi olmayan ve haploidentik HKHN planlanan hastalarda etkili GVHH profilaksisi ile korunmak nakil başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Haploidentik HKHN'de yeni profilaksisi rejimleri daha düşük GVHH riski nedeniyle giderek daha fazla kullanılmaktadır. TCRAβ(+) depleksyonunda, HKHN sonrası erken dönemde viral enfeksiyon riski artmıştır. Venookluziv hastalık nadirdir bunun nedeni nakil protokolünde busulfan yerine treosulfan kullanılması olabilir. TCRAβ(+) depleksyonu ile yapılan nakillerde, post cy nakil yapılan hastalara kıyasla daha erken engraftman, erken immün sistem yapılanması

görülmektedir. Bununla birlikte yüksek maliyetleri, tecrübeli laboratuvar personelinin ve gelişmiş laboratuvar altyapısının gerekliliği kullanımı sınırlandırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Haploidentik, Tcr β (+) Hücre Deplesyonu, Post-transplant Siklofosfamid

Kaynaklar

1. Immunol Res. 2010 Jul;47(1-3):65-77. High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Leo Luznik¹, Ephraim J Fuchs DOI: 10.1007/s12026-009-8139-0
2. 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.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-18 Referans Numarası: 124

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA AKUT VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI RISK FAKTÖRLERİ

Merve Telliöğlu Sarıaslan¹, Ebru Yılmaz², Deniz Koçak Göl², Alper Özcan², Veysel Gök², Ekrem Ünal², Musa Karakükçü²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Kayseri

Giriş: Graft versus host hastalığı (GVHH), allojenik hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) en önemli komplikasyonlarından biridir. GVHH verici ve alıcı arasındaki antijenik eşitsizlikleri tanıyan greft içinde bulunan donör orijini T lenfositleri nedeniyle oluşur. HKHN'nden sonra gözlenen mortalitenin yaklaşık %25'inden doğrudan veya dolaylı olarak sorumludur. GVHH için bilinen en önemli risk faktörü alıcı ve verici arasındaki HLA uyumsuzluğu olup, nakil öncesi alıcı ve vericiye ait özellikler, nakil protokolüne ait özellikler ve nakil sonrası dönemde yapılan uygulamalar GVHH gelişme ihtimalini ve GVHH şiddetini etkileyebilir (1,2). Çalışmamızda, çocuklarda gelişen akut ve kronik GVHH risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamıza Kayseri Erciyes Üniversitesi Çocuk Kemik İliği Nakli Merkezi'nde allojenik HKHN yapılmış olan 0-18 yaş aralığındaki 352 hasta dahil edildi. Hastaların verileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların 146'sına (%41,5) HLA tam uyumlu kardeş vericiden (MSD), 100'üne (%28,4) haploidentik (MMRD), 52'sine (%14,8) HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden (MUD) nakil yapıldı. Evre 2-4 akut GVHH gelişme oranı %14,5 ve kronik GVHH gelişme oranı %7,4 idi. MMUD nakil yapılan hastalarda kronik GVHH gelişme riski tam uyumlu nakil tipine göre 6 kat daha fazlaydı. Hastalara yapılan nakil sayısına göre GVHH gelişimine bakıldığında üç kez nakil yapılan hastalarda akut GVHH gelişme riski bir nakil sonrası yapılan hastalara göre 10 kat fazla bulundu. Nakilde kullanılan kök hücre kaynağına göre GVHH gelişimi değerlendirildi. Kök hücre kaynağı kemik iliği olan hastaların %82,7'sinde, periferik kan olanların %65,8'inde GVHH gelişmedi. Buna göre GVHH gelişmeyen hasta sayısı kemik iliğinde periferik kan kaynaklı kök hücreye göre istatistiksel olarak fazla saptandı. Haploidentik nakil yapılan akut GVHH gelişen hastalara nakledilen mononükleer hücre sayısı GVHH gelişmeyen hastalardan istatistiksel olarak yüksek, CD34 sayıları istatistiksel öneme yakını olarak yüksek tespit edildi. Hastalarda CMV-PCR pozitifliği akut GVHH riskini 4 kat, EBV pozitifliği akut GVHH riskini 3 kat arttırmaktaydı. CMV ve EBV PCR pozitifliğinin kronik GVHH gelişimi üzerinde etkisi bulunmadı. Engraftman sendromu gelişenlerde akut GVHH gelişimi engraftman sendromu gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak yüksekti. Genel sağkalım oranı akut GVHH gelişenlerde %78,4, kronik GVHH gelişenlerde %92,3'tü.

Tartışma ve Sonuç: GVHH HKHN sonrası morbidite ve mortaliteye sebep olan en önemli komplikasyonlardan biridir. Bununla birlikte, az sayıda çalışma özellikle pediatrik hastalara odaklanmıştır. Çocuklarda GVHH risk faktörlerinin belirlenmesi GVHH görülme ihtimalini azaltarak nakil başarısının da artmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Graft Versus Host Hastalığı, Risk Faktörleri

Kaynaklar

1. Kanda J. Effect of HLA mismatch on acute graft-versus-host disease. International journal of hematology. 2013;98:300-8.
2. Zecca M, Locatelli F. Management of Graft-Versus-Host Disease in Paediatric Bone Marrow Transplant Recipients. Pediatric Drugs. 2000;2:29-55

■ Minimal Kalıntı Hastalık, Tolerans, Kimerizm ve Bağışıklık Sulandırması

P-19 Referans Numarası: 126

NAKİL GÜNÜNDE ÇEVRE KANINDAKİ LENFOSİT SAYISININ HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARINA ETKİSİ

Uğur Şahin^{1,4}, Selin Merih Uurlu¹, Ayla Gökmen², Mevlüde Kural Okcu¹, Önder Arslan³, Muhit Özcan³

¹Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji Ve Kemik İliği Nakli Ünitesi

²Medicana Bursa Hastanesi, Hematoloji Ve Kemik İliği Nakli Ünitesi

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

⁴Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Giriş: Haploidentik nakil sürecinde greft ve hosta ait T ve NK hücrelerinin etkileşimleri ve nakil sonrası immün yeniden yapılanma süreci nakil başarısını ve nakil ilişkili komplikasyonları doğrudan etkilemektedir. Greft versus lösemi/host (GvL/GvH) etkileri iyi bilinmekle birlikte host versus greft (HvG) etkisi ve olası sonuçları hakkında kısıtlı veri bulunmaktadır. Bu çalışmada nakil gününde çevre kanında ölçülen lenfosit sayısının haploidentik nakil sonuçlarına olası etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Merkezimizde Ocak 2020 ve Aralık 2023 arasında haploidentik kök hücre nakli yapılan tüm hastalar alıcı ve verici özellikleri ve nakil komplikasyonları ve sonlanımları açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar nakil günü çevre kanında ölçülen lenfosit sayısı <100 ve >100/mL olanlar olmak üzere iki grupta incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalar parametrik olmayan testlerle, 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: Belirtilen tarihler arasında 43'ü (62,3) erkek olan 69 hastaya merkezimizde haploidentik kök hücre nakli yapıldı. Nakil anında ortalama tanı yaşı 45 (21-73) idi. En sık tanı akut miyeloid lösemi / miyelodisplastik sendrom (n=34, %49,3) olup hastaların %79,7'sinde hastalık risk indeksi orta veya yüksekti. Miyeloablative hazırlama rejimi 27 hastada (39,1) kullanılmıştı. Nakil günü lenfosit sayısı düşük ve yüksek olan gruplar arasında cinsiyet, yaş, tanı, hastalık risk indeksi, hazırlama rejimi türü, cinsiyet ve kan grubu uyumsuzluğu açısından fark yoktu (Tablo 1). Lenfosit sayısı yüksek olan grupta hasta ve vericide CMV seronegatifliği oranı yüksekti (sırasıyla, p=0,006 ve p=0,24). Nötrofil ve trombosit engraftman süreleri benzer olmakla birlikte primer engraftman yetmezliği sıklığı lenfosit sayısı yüksek grupta daha yüksek olma eğilimindeydi (%6,4'e %15,0, p=0,26). CMV reaktivasyonu, BK virüs hemorajik sistiti, poor graft function, veno-oklüziv hastalık ve trombotik mikroanjyopati sıklıkları benzerdi (Tablo 1). Akut graft versus host hastalığı, tüm derecelerde, derece 3-4 ve steroid yanıtları açısından benzer sıklıkta izlendi (Tablo 1). Buna karşın kronik graft versus host hastalığı lenfosit sayısı yüksek olan grupta daha sık görülme eğilimindeydi (%15,8'e karşı %6,5, p=0,24). Nakil günü lenfosit sayısının genel sağkalım üzerinde etkisi izlenmedi (Şekil 1).

Tartışma: Nakil günü lenfosit sayısı >100 /mL olan hastalarda host versus greft etkisine ve naklin ilerleyen dönemlerinde immün yeniden yapılanma üzerindeki etkilere bağlı olarak primer engraftman yetmezliği ve kronik graft versus host hastalığı riski artabilir. Alıcı ve vericinin CMV serolojik durumu ayrıca bu patogeneze katkıda bulunuyor olabilir. Retrospektif bu çalışmada hasta sayısının orta düzeyde olması, hasta özelliklerinin heterojen olması ve lenfosit alt tiplerinin bilinmemesi sonuçların yorumlanmasını güçleştirmektedir.

Anahtar kelimeler: Haploidentical Transplantation, Lymphocytes

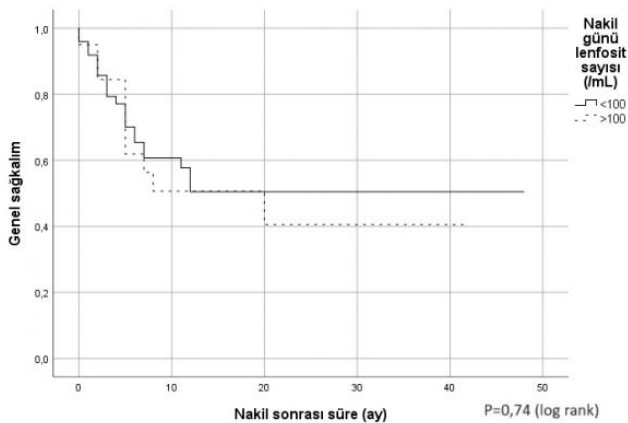
Kaynaklar

Yahng SA, Jeon YW, Yoon JH, et al. Negative Impact of Unidirectional Host-versus-Graft Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor Ligand Mismatch on Transplantation Outcomes after Unmanipulated Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:316-23.

Tablo 1. Nakil günü çevre kanındaki lenfosit sayısına göre hasta ve verici özellikleri

Tablo 1. Nakil günü çevre kanındaki lenfosit sayısına göre hasta ve verici özellikleri

		Nakil günü çevre kanındaki lenfosit sayısı (/mL)		P
		<100 (n=49)	>100 (n=20)	
Cinsiyet, n (%)	Erkek	31 (63,3)	12 (60,0)	0,80
	Kadın	18 (36,7)	8 (40,0)	
Nakil yaşı, ortalama (min-maks)		49 (22-73)	45 (21-73)	
Tanı, n (%)	Aplastik anemi	6 (12,2)	-	0,18
	Akut lenfoblastik lösemi	9 (18,4)	2 (10,0)	
	Akut miyeloid lösemi / Miyelodisplastik sendrom	20 (40,8)	14 (70,0)	
	Lenfoma	8 (16,3)	3 (15,0)	
	Kronik miyeloproliferatif hastalık	6 (12,2)	1 (5,0)	
	Hastalık riski endeksi, n (%)			
Düşük		11 (22,4)	3 (15,0)	0,67
	Orta	21 (42,9)	8 (40,0)	
	Yüksek	17 (34,7)	9 (45,0)	
Tanı ve nakil arasındaki süre (ay), ortalama (min-maks)		10 (2-795)	8 (3-74)	
Miyeloablative hazırlama rejimi, n (%)		18 (36,7)	9 (45,0)	0,52
PRA seropozitifliği, n (%)		24 (49,0)	7 (35,0)	0,29
Hastada CMV seronegatifliği, n (%)		-	3 (15,0)	0,006
Vericide CMV seronegatifliği, n (%)		3 (6,1)	3 (15,0)	0,24
Haploidentik verici tipi, n (%)	Ebeveyn	10 (20,4)	6 (30,0)	0,36
	Kardeş	14 (28,6)	2 (10,0)	
	Çocuk	24 (49,0)	11 (55,0)	
	Diğer aile içi	1 (2,0)	1 (5,0)	
Verici cinsiyeti, n (%)	Erkek	37 (75,5)	15 (75,0)	0,96
	Kadın	12 (24,5)	5 (25,0)	
Verici yaşı, ortalama (min-maks)		38 (18-62)	32 (18-60)	
Cinsiyet uyumsuzluğu, n (%)		25 (51,0)	7 (35,0)	0,23
Kan grubu uyumsuzluğu, n (%)	Yok	33 (67,3)	13 (65,0)	0,69
	Minör	11 (22,4)	3 (15,0)	
	Majör	4 (8,2)	3 (15,0)	
	Çift yönlü	1 (2,0)	1 (5,0)	
Primer engraftman yetmezliği, n (%)		3 (6,4)	3 (15,0)	0,26
Nötrofil engraftman günü, ortalama (min-maks)		18 (13-33)	19 (12-38)	0,57
Trombosit engraftman günü, ortalama (min-maks)		21 (9-58)	19 (8-40)	0,21
CMV reaktivasyonu, n (%)		41 (83,7)	16 (80,0)	0,72
BK virüs hemorajik sistiti, n (%)		18 (40,9)	7 (35,0)	0,65
Venoklüzif hastalık, n (%)		2 (4,3)	2 (10,0)	0,36
Trombotik mikroanjyopati, n (%)		5 (10,6)	3 (15,0)	0,61
Poor graft function, n (%)		11 (23,9)	5 (25,0)	0,93
Akut graft versus host hastalığı, n (%)		21 (45,9)	9 (45,0)	0,96
Akut graft versus host hastalığı, derece 3-4, n (%)		4 (8,7)	1 (5,0)	0,60
Akut graft versus host hastalığı, steroid yanıtı, n (%)		16 (34,0)	8 (42,1)	0,54
Kronik graft versus host hastalığı, n (%)		3 (6,5)	3 (15,8)	0,24



Şekil 1. Nakil günü çevre kanındaki lenfosit sayısına göre nakil sonrası genel sağkalım

Hematopoietik Kök Hücreler

P-20

Referans Numarası: 127

VERİLEN CD34 (+) KÖK HÜCRE DOZUNUN HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARINA ETKİSİ

Selin Merih Ural¹, Uğur Şahin^{1,4}, Ayla Gökmen², Mevlüde Kural Okcu¹, Önder Arslan³, Muhi Özcan³

¹Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji Ve Kemik İliği Nakli Ünitesi

²Medicana Bursa Hastanesi Hematoloji Ve Kemik İliği Nakli Ünitesi

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

⁴Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Giriş: Haploidentik nakillerde uygulanan optimal CD34 (+) kök hücre dozunun ne olması gerektiği hakkında veriler gün geçtikçe artmaktadır. Bu çalışmada kendi merkezimizdeki nakil sonuçlarımıza dayalı olarak çevre kanı kaynaklı greft ve post-transplant siklofosamid kullanılarak yapılan haploidentik nakillerde optimal kök hücre doz aralığını belirlemeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Merkezimizde Ocak 2020 ve Aralık 2023 arasında haploidentik kök hücre nakli yapılan tüm hastalar alıcı ve verici özellikleri ve nakil komplikasyonları ve sonlanımları açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Primer engraftman yetmezliğinden sakınmak için gerekli CD34 (+) kök hücre dozunun belirlenmesi için ROC analizi yapıldı. Seçilen eşik değere göre hastalar gruplara ayrıldı. Gruplar hasta ve verici özellikleri ve nakil sonlanımları açısından karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmalarda parametrik olmayan testler kullanıldı. Gruplar arasında fark izlenen parametrelerin dahil edildiği ikili lojistik regresyon analizinde sonuca etki eden bağımsız bir değişken olup olmadığı değerlendirildi. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Tüm istatistik analizler SPSS sürüm 25 kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için P<0,05 eşik değeri kabul edildi.

Sonuçlar: Belirtilen tarihler arasında 43'ü (62,3) erkek olan 69 hastaya merkezimizde haploidentik kök hücre nakli yapıldı. Nakil anında ortalama hasta yaşı 45 (21-73) idi. En sık tanı akut miyeloid lösemi / miyelodisplastik sendrom (n=34, %49,3) olup hastaların %79,7'sinde hastalık risk indeksi orta veya yüksekti. Miyeloablative hazırlama rejimi 27 hastada (39,1) kullanılmıştı. Yapılan ROC analizinde primer engraftman yetmezliğinden sakınmak için gerekli CD34 (+) kök hücre dozunun 4,98 – 7,28 x 10⁶ CD34/kg aralığında olabileceği hesaplandı. CD34 (+) kök hücre dozu için eşik değeri 5,5 x 10⁶ CD34/kg olarak seçildi. Hastalar bu eşik değere göre iki gruba ayrıldı. İki grup arasında cinsiyet, yaş, hastalık risk indeksi ve kan grubu uyumsuzluğu açısından fark yoktu (Tablo 1). CD34 (+) kök hücre dozu <5,5 olan grupta akut lenfoblastik lösemi tanısı, miyeloablative hazırlama rejimi kullanımı, haploidentik kardeşten yapılan nakil ve cinsiyet uyumsuzluğu daha sıkı (sırasıyla, P=0,03, P=0,03, P=0,03 ve P=0,04; Tablo 1). Primer engraftman yetmezliğinin kök hücre dozu <5,5 olan grupta daha sık olma eğiliminde olduğu görüldü (%12,9'a %5,6, p=0,29). Ancak tanı, hazırlama rejimi tipi, haploidentik verici türü ve cinsiyet uyumsuzluğunu içeren çok değişkenli analizde hiçbir parametrenin primer engraftman yetmezliği üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi. İki grup arasında akut ve kronik greft versus host hastalığı, CMV reaktivasyonu, BK virüs hemorajik sistiti, poor graft function, venoklüzif hastalık ve trombotik mikroanjyopati sıklıkları benzerdi (Tablo 1). CD34 (+) kök hücre dozunun genel sağkalım üzerinde etkisi izlenmedi (Şekil 1).

Tartışma: Çevre kanı kaynaklı greft ve post-transplant siklofosamid kullanılarak yapılan farklı çalışmalarda optimal CD34 (+) kök hücre dozunun 5 – 8 x 10⁶ CD34 aralığında olabileceği bildirilmektedir. Bizim verilerimize göre optimal doz 4,98 – 7,28 x 10⁶ CD34/kg aralığında olabileceği hesaplanmıştır. Kök hücre dozu ile nakil ilişkili komplikasyon sıklığı açısından bir ilişki izlenmemiştir. Heterojen bir hasta grubuna sahip olan bu çalışmadan elde edilen veriler, CD34 (+) kök hücre dozunun <5,5 olmasının primer engraftman yetmezliği riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Ancak farklı hastalık özelliklerine sahip gruplarda (örneğin; aktif hastalık varlığı, miyelofibrozis, vb.) optimal dozun belirlenmesi için daha homojen özelliklere olan çalışmalar planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Haploidentical Transplantation, Stem Cells

Kaynaklar

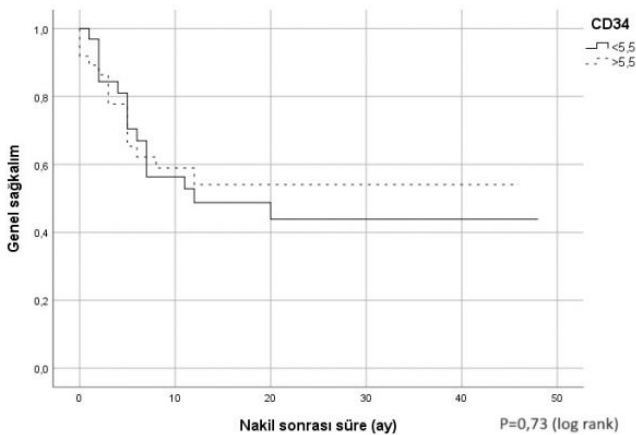
Maffini E, Labopin M, Blaise D, et al. CD34+ cell dose effects on clinical outcomes after T-cell replete haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia using peripheral blood stem cells. A study from the acute leukemia working Party of the European Society for blood and marrow transplantation (EBMT). Am J Hematol 2020;95:892-9.

Salas MQ, Atenafu EG, Bautista MR, et al. Impact of CD34+ cell dose on reduced intensity conditioning regimen haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Eur J Haematol 2020;104:36-45.

Verilen CD34 (+) kök hücre dozuna göre hasta ve verici özellikleri

Tablo 1. Üründeki CD34 (+) hücre miktarına göre hasta ve verici özellikleri		Üründeki CD34 (+) hücre miktarı (x 10 ⁶ /kg)		P
		<5,5 (n=32)	>5,5 (n=20)	
Cinsiyet, n (%)	Erkek	21 (65,6)	22 (59,5)	0,60
	Kadın	11 (34,4)	15 (40,5)	
Nakil yaşı, ortalama [min-maks]		39 (21-73)	53 (22-71)	0,07
Tanı, n (%)	Aplastik anemi	1 (3,1)	5 (13,5)	0,03
	Akut lenfoblastik lösemi	9 (28,1)	2 (5,4)	
	Akut miyeloid lösemi / Miyelodisplastik sendrom	13 (40,6)	21 (56,8)	
	Lenfoma	7 (21,9)	34 (10,8)	
	Kronik miyeloproliferatif hastalık	2 (6,3)	5 (13,5)	
Hastalık riski endeksi, n (%)	Düşük	6 (18,8)	8 (21,6)	0,95
	Orta	14 (43,8)	15 (40,5)	
	Yüksek	12 (37,5)	4 (37,8)	
Tanı ve nakil arasındaki süre (ay), ortalama (min-maks)		11 (4-255)	7 (2-795)	0,06
Miyeloablattif hazırlama rejimi, n (%)		17 (53,1)	10 (27,0)	0,03
PRA seronegatifliği, n (%)		14 (43,8)	17 (45,9)	0,86
Hastada CMV seronegatifliği, n (%)		2 (6,3)	1 (2,7)	0,47
Vericide CMV seronegatifliği, n (%)		2 (6,3)	4 (10,8)	0,50
Haploidentik verici tipi, n (%)	Ebeveyn	8 (25,0)	8 (21,6)	0,03
	Kardeş	11 (34,4)	5 (13,5)	
	Çocuk	11 (34,4)	24 (64,9)	
	Diğer aile içi	2 (6,3)	-	
Verici cinsiyeti, n (%)	Erkek	25 (78,1)	27 (73,0)	0,62
	Kadın	7 (21,9)	10 (27,0)	
Verici yaşı, ortalama (min-maks)		37 (18-60)	39 (18-61)	0,88
Cinsiyet uyumsuzluğu, n (%)		19 (59,4)	22 (35,1)	0,04
Kan grubu uyumsuzluğu, n (%)	Yok	24 (75,0)	9 (59,5)	0,39
	Minör	5 (15,6)	4 (24,3)	
	Majör	3 (9,4)	2 (10,8)	
	Çift yönlü	-	1 (5,4)	
Primer engraftman yetmezliği, n (%)		4 (12,9)	2 (5,6)	0,29
Nötrofil engraftman günü, ortalama (min-maks)		18 (13-33)	19 (12-38)	0,57
Trombosit engraftman günü, ortalama (min-maks)		21 (9-58)	19 (8-40)	0,21
CMV reaktivasyonu, n (%)		29 (90,6)	28 (75,7)	0,10
BK virüs hemorajik sistiti, n (%)		15 (51,7)	10 (28,6)	0,06
Venoklüzif hastalık, n (%)		1 (3,2)	3 (8,3)	0,38
Trombotik mikroangiopati, n (%)		2 (6,5)	6 (16,7)	0,20
Poor graft function, n (%)		7 (22,6)	9 (25,7)	0,77
Akut graft versus host hastalığı, n (%)		16 (51,6)	14 (40,0)	0,34
Akut graft versus host hastalığı, derece 3-4, n (%)		4 (12,9)	1 (2,9)	0,12
Akut graft versus host hastalığı, steroid yanıtı, n (%)		13 (41,9)	11 (31,4)	0,38
Kronik graft versus host hastalığı, n (%)		3 (9,7)	3 (8,8)	0,91

Verilen CD34 (+) kök hücre dozuna göre nakil sonrası genel sağkalım



Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-21

Referans Numarası: 32

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUKLARDA EMEZİS PROFİLAKSİSİNDE FOSEPRAPİTANT VE ONDANSETRON KULLANIMI

Suar Çakı Kılıç¹, Funda Tekkeşin¹, Selime Aydoğdu¹, Begüm Şirin Koç¹, Dilek Ece¹, Mustafa Salih Saraç¹, Akif Yücesan¹, Bahriye Akkaya¹

¹Sbü Ümraniye Eah Pediatrik Kıt Ünitesi

Giriş ve Amaç: Kemoterapi ilişkili mide bulantısı ve kusma hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan çocuklarda önemli ve tedaviye uyumu bozan bir komplikasyondur. NK1 (nörokinin 1) reseptör antagonisti olan foseprapitant çocuklarda nadir kullanılır. Bu çalışmada antiemetik profilaksisinde foseprapitant ve ondansetron birlikte kullanımının sonuçları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada hastanemiz Çocuk Kemik İliği Nakli Merkezinde, Mart 2019 ile Aralık 2022 tarihleri arasında HKHN yapılan emezis profilaksisi için foseprapitant kullanılan 6 hasta dahil edildi. Veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışma Mart 2019-Aralık 2022 tarihleri arasında HKHN yapılan 6 erkek hastada retrospektif olarak yapıldı. Hastaların yaşları, 30 ay- 17 yaş (ortalama 11 yaş) arasındaydı. Bir hastaya allojeneik, 5 hastaya otolog nakil yapıldı. Hastaların hepsi tanı anında uygulanan kemoterapileri sırasında yoğun mide bulantısı ve kusma deneyimi yaşamışlardı. Yüksek ematojenik etkili kemoterapi verilecek ve eski tedavilerinde yoğun mide bulantısı şikayeti yaşayan hastalara verilmiştir. Bir hastada kusma şikayeti oldu, diğer hastalarda mide bulantısı olmadı. Herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda foseprapitant kullanımının KIT hastalarında güvenilir ve etkili olduğu gözlenmiştir. Hasta sayısı fazla olan karşılaştırmalı çalışmaların etki, yan etki spektrumunu daha iyi göstereceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Kök hücre nakli, kusma, bulantı

Pediatric Konular

P-22

Referans Numarası: 33

PEDİATRİK HASTALARDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN SONUÇLARI, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Nihan Bayram¹, Yöntem Yaman¹, Kürşat Özdemir¹, Işık Odaman Al¹, Murat Elli¹, Sema Anak¹

¹Istanbul Medipol Üniversitesi

Giriş: Pediatrik solid tümörlerin prognozu son 50 senedir; multi ajan kemoterapilerin, agresif cerrahi tekniklerin ve radyoterapi tekniklerinin gelişmesi ile sürekli daha iyiye gitmektedir. Yine de metastatik ya da relaps / refrakter hastalar henüz zayıf prognoza sahiptir ve bu hastaların yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre naklinden ne kadar fayda gördüğü önemli bir tartışma konusudur. Hastaların otolog kök hücre nakline uygun olması için kemoterapiye cevaplı olması, yeterli sayıda kök hücrenin toplanabilmesi, uygun klinik durumda olması gerekmektedir. Destek tedaviler ve enfeksiyon gibi komplikasyonların tedavisindeki gelişmeler ile transplant ilişkili mortalite oranları anlamlı olarak düşmektedir. En önemli tedavi başarısızlığı ve mortalite sebebi ise, hastalık relapsıdır.

Metod: Bu çalışmada, İstanbul Medipol Üniversitesi Pediatrik Kök Hücre Transplantasyonu Ünitesi'nde, Nisan 2014-Haziran 2023 tarihleri arasında Yüksek Doz Kemoterapi + Otolog Kök Hücre Nakli uygulanan 100 hastayı inceledik.

Bulgular: Hastalarla ilgili genel istatistiksel veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların 40'ı nöroblastom, 16'sı Ewing sarkom, 10'u beyin tümörü (7'si medulloblastom, 2'si ATRT, 1'i pineblastom), 1'i rabdomyosarkom, 33'ü lenfoma (29'u Hodgkin, 2'si Burkitt lenfoma, 1'i DLCL, 1'i ALCL) tanılıydı. Hastaların tanılarına göre istatistiksel verileri Tablo 2'de özetlenmiştir. Nöroblastom tanısı ile nakil yapılan 40 hastanın median tanı yaşı 2,25 yıl (6 ay - 10,5 yıl); median nakil yaşı 3,25 yıl (1yaş - 12,8 yaş) idi. Seçilen rejim 35 hastada Busulfan-Melfalan, 4 hastada Thiotepa-Melfalan ve 1 hastada Carboplatin-Etoposid idi. Lenfoma tanısı ile nakil yapılan 33 hastanın median tanı yaşı 13,1 yıl (4,5 yıl- 17,5 yıl) ve median nakil yaşı 15,9 yıl (5,8 yıl- 19,1 yıl) idi. Seçilen rejim Hodgkin olan hastaların tamamında, Diffüz

büyük B hücreli lenfoma ve refrakter Burkitt lenfomada BEAM, ikinci malignitesi olan Burkitt lenfomada Busulfan-Melfalan, anaplastik büyük hücreli lenfomada ise Gemsitabin-Busulfan idi. 9 hasta otolog kök hücre naklinden sonra relaps olduğu için allojenik nakile gitmiştir. Allojenik nakil yapılan hastaların 4'ü hastalısız sağ, 2'si hastalıklı sağ olarak izlenmiştir. Ewing sarkom tanısı ile nakil yapılan 16 hastanın median tanı yaşı 11,6 yıl (2,75 yıl – 17,25 yıl) ve median nakil yaşı 12 yıl (3,6 yıl – 18,5 yıl) idi. Seçilen rejim 11 hastada Busulfan-Melfalan, 3 hastada Thiotepa-Melfalan, 2 hastada Treosulfan-Melfalan idi. Beyin tümörü tanısı ile nakil yapılan 10 hastanın median tanı yaşı 1,5 yıl (7 ay – 7,75 yıl) ve median nakil yaşı 2,4 yıl (1 yıl – 8,4 yıl) idi. Seçilen rejim 7 hastada Karboplatin-Etoposid-Thiotepa idi. ATRT tanılı olan 2 hastaya tandem nakil yapıldı. Medulloblastom tanılı 1 hastaya tandem nakil planlandı ancak ilk nakilden sonra toksisiteden kaçınmak için kemoterapi ile devam edildi. Yüksek risk nedeni ile otolog nakil kolunda kalan medulloblastom tanılı hastaların tamamı, olaysız olarak izlem sürelerindedir. Rabdomiyosarkom tanısı ile nakil yapılan hastanın tanı yaşı 14,5; nakil yaşı 16,1'dir. Tanı anında metastatik olan hastaya 1. Relapsında karboplatin-etoposid-melfalan rejimi ile nakil yapılmıştır. Hasta nakilden 2 sene sonra relaps nedeni ile kaybedilmiştir. Toplamda 100 hastanın 38'i kaybedildi. Bunların 28'inin ölüm sebebi relaps, 5'inin sepsis, 3'ünün toksisite idi. İlk 90 gün mortalitesi %7 idi ancak bu 7 hastanın da 4'ü relaps nedeni ile kaybedilmiştir.

Sonuç: Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre tedavisinin endikasyonları ve etkinliği, lenfomalar için daha iyi tanımlanmışken, bu etkinliğin randomize kontrollü çalışmalar ile gösterildiği tek çocukluk çağı solid tümörü henüz yalnızca nöroblastomdur. Yine de yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre naklinin relaps/ refrakter ya da yüksek risk grubu diğer solid tümörlerde kullanımında elde edilen veriler hızla artmaktadır. Bu alanda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Pediatrik solid tümörler, Otolog Kök Hücre Nakli

Tablo 1. Hastaların genel istatistiksel verileri

Median tanı yaşı	7,2 (6ay – 17,6 yaş)
Median nakil yaşı	8,5 (1- 19 yaş)
K:E	1:1,6
Ortalama ve Median CD34+ kök hücre sayısı	7,94 x 106 – 6,8 x106
Median takip süresi	2,5 yıl (10 gün – 9,3 yıl)
3 yıllık OS	% 56,5
3 yıllık EFS	% 49,3
5 yıllık OS	% 52,3
5 yıllık EFS	% 43,1

Tablo 2. Hastaların Tanılarına Göre İstatistiksel Veriler

Tanı	Nöroblastom	Lenfoma	Ewing Sarkom	Beyin tümörü	Rabdomiyosarkom
Yüksek Risk/ refrakter	31	13	11	7	-
1. Relaps	8	18	3	3	1
2. Relaps	1	1	1	-	-
3. Relaps	-	-	1	-	-
4. İkinci kanser	-	1	-	-	-
Tanıda kemik iliği tutulumu +	20	1	1	-	-
Sağ	17	23	10	6	-
Hastalıklı	3	3	1	1 (pineablastom)	-
Ex	20	7 (2 Burkitt, 1 DLCL, 4 Hodgkin)	5	3 (2 ATRT, 1 relaps medulloblastom)	1
Hasta sayısı toplam	40	33	16	10	1

Hematopoietik Kök Hücreler

P-23

Referans Numarası: 12

MULTİPL MİYELOM HASTASINDA;OKHN SONRASI, İDAME LENALİDOMİD SÜRECİNDE GELİŞEN ALL TEDAVİSİ VE İKİNCİ OKHN DENeyİMİ

Kemal Fidan², Nursima Çukadar¹, Nesibe Taşer Kanat², Şerife Emre Ünsal², Mıhrıban Yıldırım², Neslihan Mandacı Şanlı², Gülşah Akyol², Muzaffer Keklik², Ali Ünal²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji

Giriş: Kemoterapi sonrası ortaya çıkan sekonder lösemiler, çoğunlukla miyelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemilerdir. Son dönemde artan immünomodülatör (IMiD) ilaçların (pomalidomid, talidomid ve lenalidomid) kullanımıyla birlikte; sekonder lösemilerin arttığı gösterilmiştir. IMiD ilişkili olarak sıklıkla akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanımlanmıştır. Biz, multipl miyelom tanısı ile otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılan ve idame lenalidomid tedavisi sürecinde ALL gelişen vakaya yaptığımız ikinci OKHN deneyimimizi sunuyoruz.

Vaka Sunumu: 62 yaşında kadın hasta 2017 yılında kemik iliği biyopsisi ile plazmasitom tanısı konuldu. Hastaya 4 kür BED(bortezomid, siklofosfamid, deksametazon) tedavisi verildi. Remisyonunda olan hastaya, 2018 yılında Melfalan 200 mg/m² hazırlama rejimi ile OKHN yapıldı. OKHN sonrası hastaya, lenalidomid idame tedavisi başlandı. Yaklaşık 4 yıl sonra, 2022 yılında, lenalidomid tedavisi sürecinde, kemik iliği biyopsisi ile CALLA+ B-ALL tanısı konuldu. Hastaya hiper-CVAD Kemoterapisi uygulandı. Tedavi sonrasında remisyonunda olan hastaya, önceki MM hastalığı döneminde toplanan periferik kan kök hücre ile 2023 yılında tekrar, ikinci kez TBI+endoxan protokolü ile (3.8x10⁶/kg hücre)OKHN yapıldı.

Tartışma: ALL,alkilleyici ajanlar ve topoizomeras inhibitörleri gibi sitotoksik ajanlar ve immünomodülatör (IMiD) ilaçlara bağlı gelişebilmektedir. Melfalan gibi alkile edici ajanlar genellikle ilk kullanımdan itibaren uzun bir gecikme süresi izler ve dengesiz kromozomal anormallikler yoluyla, AML veya MDS gelişimine neden olabilir. Primer malignite sonrası gelişen sekonder ALL insidansı %2,3'tür. Pre-B-hücresi immünofenotip prevalansı yüksektir, ancak sekonder ALL ile ilgili bir çalışmada multipl miyelomun primer malignite olduğu gözlenmemiştir. İkincil maligniteler, uzun süreli lenalidomid tedavisinin nadir de olsa bilinen bir komplikasyondur. Bununla birlikte, lenalidomid nedeniyle sekonder ALL insidansı çok düşüktür. Parrondo ve arkadaşları, multipl miyelomlu (MM) hastalarda, yüksek doz melfalan ve otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonunu takiben lenalidomid idamesi sonrasında sekonder malignite riskinde önemli bir artış olduğunu göstermiştir. Bu malignitelerin %4-17'si hematolojik malignitelerdir.

Otolog hematopoietik kök hücre nakli, akut lösemi (AL) için önemli bir remisyon sonrası tedavidir. Norbert-Claude Gorin, 1976 yılında bir akut miyeloid lösemi (AML) hastası için ilk OKHN'yi gerçekleştirerek AL tedavisi için bir paradigma oluşturmaya rağmen, allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) yaygın olarak kullanılabilir hale geldikçe, AL'li yetişkin hastalar için OKHN azalmıştır. Ancak hala ilk tam remisyonunda (CR1) iyi ve orta dereceli AML hastaları ve minimal rezidüel hastalık (MRD) negatif Philadelphia pozitif (Ph⁺) ALL dahil akut lenfositik lösemi (ALL) için etkili bir tedavi olarak kabul edilmektedir. Kısacası OKHN yetişkin AL hastalarında tatmin edici genel sağkalım (OS) ve lösemisiz sağkalım (LFS) sağlar.

Sonuç: Yapılan çalışmalar, multipl miyelom vakalarında, OKHN sonrası idame lenalidomid tedavisinin, sağ kalım ve prognoz açısından olumlu etkisini göstermiştir. Ancak, lenalidomid, bu hastalarda tedaviye sekonder hematolojik malignite gelişimi açısından zemin oluşturmaktadır. Ancak hastalarda OKHN öncesi kemoterapi rejiminde melfalan kullanımı göz önünde bulundurulduğunda, tedavi ile ilişkili ALL'de sadece lenalidomid suçlanamaz. Ancak, literatür taramalarımız sonucunda, lenalidomid idame tedavisi ile multipl miyelom hastalarında, tedavi ilişkili ALL arasında daha kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle idame lenalidomid tedavisi almakta olan hastalarda şüpheli hematolojik bulgular olması durumunda, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi örnekleriyle lösemi yönünden dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: multipl myelom, akut lenfoblastik lösemi, otolog kök hücre nakli

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-24

Referans Numarası: 35

STEROİD REFRAKTER GRAFT VERSUS HASTALIĞINDA RUKSOLİNİTİB KULLANIMI:TEK MERKEZ DENEYİMİ

Emre Aksu¹, Merve Kestane¹, Mehmet Sönmez²

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

Amaç: Steroid refrakter graft versus host hastalığı (GVHH), allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) sonrasında mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Ayrıca yüksek tedavi ilişkili mortalite ve azalmış sağkalım neden olmaktadır. Selektif JAK ½ inhibitörü olan rüksolitinib ile steroid dirençli kronik GVHH'ında artmış sağkalım ve semptom yanıtı bildirilmiştir. Steroid refrakter GVHH ile uzun dönem takibi olan hastalarımızda rüksolitinib deneyimimizi paylaşmak istedik.

Bulgular: Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde Ocak 2019 ile Aralık 2023 arasında AHKHN yapılmış ve steroid refrakter GVHH tanısı almış 29 hasta dahil edildi. (Şekil 1) 29 hastanın 17si AML,6sı MDS,2si ALL,2si Aplastik anemi,1i Primer myelofibrozis,1i Mix fenotipik lösemi tanısı aldı.Hastaların 23'ü erkek ve 6'sı kadın olup yaş ortalamaları 46 saptandı.8'ine miyeloablatif hazırlama rejimi (MA HR),19'üne indirgenmiş yoğunlukta HR (İYHR),2 aplastik anemi hastasına(atg+siklosporin) kullanıldı. En sık kullanılan HR Flu/Bu ve Bu/Cy idi (sırasıyla n=19, n=8). Hastalarda GVHH gelişme zamanı ortalama 116.52 gündü (SS 118). 20 hastada akut GVHH 9 hastada kronik zeminde akut(ilk 100 gün sonrası) GVHH gelişti. GVHH gelişen hastaların %17.2sinde cilt, %17.2sinde Karaciğer, %17.2sinde Gis,%10.3ünde Gis+cilt,%10.3ünde karaciğer+cilt,%10.3ünde karaciğer gis+cilt,%10.3ünde gis+cilt+diğer(göz,kas) tutulumu saptandı. GVHH gelişen 29 hastanın 11 i grade 1,10u grade 2 ,2si grade 3 ,6sı grade 4tü. 29 hastanın 9u siklosporin+mmf,14ü siklosporin+mmf+atg,2si siklosporin+mmf+mtx,2si siklosporin+mmf+mtx+atg,1i siklosporin+mmf+mtx+tacrolimus,1i siklosporin+mmf+tacrolimus şeklinde gvhd profilaksisi aldı.Ocak 2019 ile Aralık 2023 arasında endikasyon dışı onam alınarak steroid refrakter GVHH tanısı ile rüksolitinib başlandı. AHKHN sonrasında rüksolitinib başlama zamanı ortalama 140,28 gündü (SS 128.235) idi. 9 hastada başlangıç rüksolitinib dozu 2x5 mg/gün iken 20 hastada 2x10 mg/gün dozunda başlandı. 'Ulusal Sağlık Enstitüsü Kronik GVHH 2014 Yanıt Kriterleri' temel alınarak değerlendirildiğinde 4 hastada kısmi yanıt, 7 hastada tedavi başarısızlığı ve 18 hastada tam yanıt alındı (sırasıyla %13.7, %24,14, %62,7) (Şekil 2). Tüm yanıt oranı 75.86'dır (tam+kısmi yanıt, n=22). Rüksolitinib altında 13 hastada CMV reaktivasyonu gelişti (%44.4). 18 hastada CMV dışı enfeksiyon gelişti (%61.1) (bakteriyel, invazif fungal enfeksiyon).Rüksolitinib altında 20 hastada sitopeni gelişti(%69.0).Rüksolitinib bağlı 22 hastada(%75,9) gelişen yan etkilere bağlı ilaç kesildi(ara verilip tekrar başlanma ve tamamen tedavinin sonlandırılması dahil).29 hastamızın 12si ex olup exitus nedenleri tabloda verilmiştir.(Şekil 3)

Tartışma: Steroid refrakter kronik GVHH'ında standard bir ikinci basamak tedavi olmamakla beraber tedavi kararı merkezin deneyimine bırakılmaktadır .Steroid refrakter gvhd hastalarında rüksolitinib ve basiliximabın karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada rüksolitinibin yanıt üstünlüğü gösterilmiştir.Yine açık uçlu, randomize bir Faz 3 çalışmada rüksolitinib tedavisi ile ibrutinib ve ekstrakorporeal fotoferezi içeren diğer ikinci basamak tedavilerle kıyaslandığında daha yüksek tam yanıt oranı, artmış tüm yanıt ve uzamış yanıt süresi saptanmıştır.Rölatif olarak büyük olgu sayısı içeren ve uzun takip süreli tek merkez çalışmamızda, steroid refrakter kronik GVHH'ında rüksolitinib ile iyi bir tam yanıt oranı elde edilmiş olup çalışma rüksolitinib ilişkili yan etkileri içermesi açısından da önemlidir

Anahtar kelimeler: rüksolitinib, gvhh, Allojenik HKHN

Kaynaklar

- 1)Bektas Ö, Akıdan O, Kestane M, Erkut N, Sönmez B, Sönmez M. Çoklu ilaca dirençli akut graft versus host hastalığında rüksolitinib. LLM Dergi 2022;6(1):1-8
- 2) Liu J, Fan Z, Xu N, Ye J, Chen Y, Shao R, Sun Y, Wu Q, Liu Q, Jin H. Ruxolitinib versus basiliximab for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a retrospective study. Ann Hematol. 2023 Oct;102(10):2865-2877
- 3) Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, Musso M, Giebel S, Uzey A, Langmuir P, Hollaender N, Gowda M, Stefanelli T, Lee SJ, Teshima T, Locatelli F; REACH3 Investigators. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):228-238
- 4) Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K et al Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. Leukemia. 2015 Oct;29(10):2062-8.

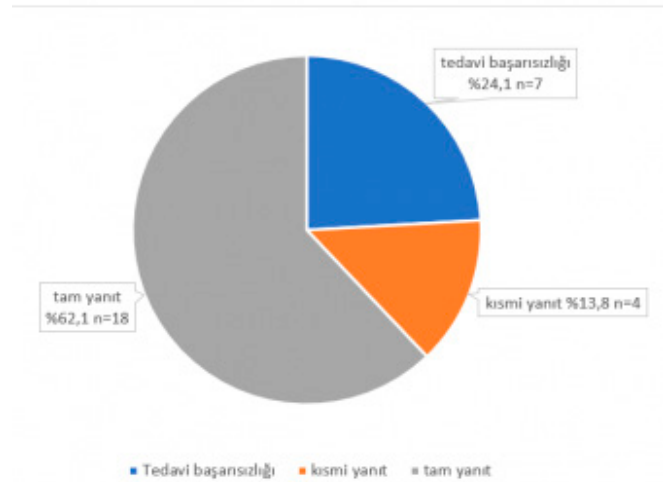
- 5) Virginia Escamilla Gomez, Valentín García Gutiérrez, Teresa Caballero-Velázquez, Nancy Rodríguez-Torres, Ildefonso Espigado et al. Ruxolitinib in Refractory Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Multi-Center Survey Study, Blood, Vol 130, Supp. 1, 2017, p. 1983

ŞEKİL 1:OLGULARA İLİŞKİN KLİNİK ÖZELLİKLER

	Klinik Değişken	N=29(%)
Cinsiyet	Erkek Kadın	23 6
Yaş(ort+- ss)	46,66(+/-13,891)	
Hazırlama rejimi	İbrur ma atg+siklosporin	19(%65,52) 8(%27,59) 2(%6,9)
Gvhd profilaksisi	Siklosporin+mmf Siklosporin+mmf+atg Siklosporin+mmf+mtx Siklosporin+mmf+mtx+atg Siklosporin+mmf+mtx+tacrolimus Siklosporin+mmf+tacrolimus	9(%31,03) 14(%48,28) 2(%6,90) 2(%6,90) 1(%3,45) 1(%3,45)
Tutulum	Cilt Gis Karaciğer Gis+cilt Karaciğer+cilt Karaciğer+gis+cilt Gis+cilt+diğer(göz)	5(%17,24) 5(%17,24) 5(%17,24) 3(%10,34) 3(%10,34) 3(%10,34) 5(%17,24)
Rüksolitinib başlangıç dozu	2x5mg 2x10mg	20(%68,97) 9(%31,03)
Rüksolitinib altında cmv reaktivasyonu	Yok var	16(%55,17) 13(%44,83)
Rüksolitinib altında cmv dışı enf	Yok var	11(%37,93) 18(%62,07)
Yan etkiye bağlı kesilme	Yok var	22(%75,86) 7(%24,14)
Rüksolitinib altında sitopeni	Yok var	9(%31,03) 20(%68,97)
Tanı	Aml Mds All Aplastik anemi Primer myelofibrozis Mix fenotipik lösemi	17(%58,62) 6(%20,69) 2(%6,90) 2(%6,90) 1(%3,45) 1(%3,45)

Şekil 1

yanıt oranları



Şekil 2

şekil 3 exitus nedenleri:

Sepsis	2(%16,67)
Sepsis+progresif gvhd	8(%66,67)
Progresif gvhd	1(%8,33)
Aml relaps+sepsis(klebsiella pnömonisi)	1(%8,33)

Şekil 3

■ Myelodisplastik Sendromlar

P-25

Referans Numarası: 13

MİYELODİPLASTİK SENDROMDA ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKİL SONUÇLARIMIZ

Muzaffer Keklik¹, Emrullah Doğan¹, Tuğçe Acıyer Doğan¹, Gülşah Akyol¹, Ali Ünal¹

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji

Giriş ve Amaç: Myelodisplastik sendrom (MDS), hematopoetik hücrelerde morfolojik displazi bulguları, periferik sitopeni (ler), ineftif hematopoez, tekrarlayan genetik anomaliler ve akut myeloid lösemiye (AML) dönüşüm riskinde artış ile karakterli klonal bir kemik iliği neoplazisidir. MDS, çoğunlukla ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır, tanı sırasında ortalama yaş sıklıkla ≥65 yıldır ve tedavi ilişkili MDS dışında 50 yaş öncesinde çok nadir görülür. Bu nedenle özellikle düşük riskli MDS'de allojeneik hematopoietik kök hücre naklinin (AHKHN) yeri tam olarak belirlenmemiştir. Bu çalışmada, merkezimizde son 10 yılda MDS tanısı konan ve AHKHN yapılan hastaları gözden geçirmeyi planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 2010-2020 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde MDS tanısı alan hastalara ait dosyalar gözden geçirildi. Hastaların demografik ve klinikolaboratuvar verileri ile tanı zamanındaki risk durumları, uygulanan tedaviler ve AHKHN yapılanlara ait veriler kaydedildi.

Bulgular: 2010-2020 yılları arasında toplam 229 hasta MDS tanısı almıştı. Hastaların %57'si (131) erkek, genel yaş ortalaması 67,01 idi. Hastaların 15'inde (% 6.5) karyotip anomalisi saptanmıştı: 7 hastada 5q delesyonu, 5 hastada trizomi 8, 3 hastada 7q delesyonu. 229 MDS hastasının 26'sına AHKHN uygulanmıştı. AHKHN uygulanan hastalarda yaş ortalaması 59,7 idi. % 65'i erkek (17) idi. WHO; 10'ar hasta RAEB-1 ve RAEB-2; 4 hasta RCMD; 1 hasta RCUd, 1 hasta da sınıflandırılmayan gruptaydı. R-IPSS; 1 çok düşük, 4 düşük, 8 orta, 12 yüksek, 1 çok yüksek idi. AHKHN hastalarında herhangi bir karyotip anomalisi saptanmamıştı. Hastalarda kök hücre kaynağı; periferik kan olup, 17 hastada MAC rejim, 9 hastada NMA rejim kullanılmıştı. 21 tam uyumlu akraba donör, 5 tam uyumlu akraba dışı donörden nakil yapılmıştı. Tanıdan nakile kadar geçen süre; ort. 255 gün olup, 16 hastada derece II ve üzeri Akut GVHD, 19 hastada da Kronik GVHD saptanmıştı. AHKHN sonrası ortalama 5 yıllık takip sonunda 17 hastanın exitus olduğu tespit edildi (OS: %34). Ex olan hastalardan WHO'ya göre 8 hasta RAEB-1, 7 hasta RAEB-2, 2 hasta da RCMD grubunda idi. R-IPSS'e göre de ex olan 3 hasta düşük, 4 hasta orta, 9 hasta yüksek ve 1 hasta da çok yüksek risk grubundaydı.

Tartışma: MDS hastalarında elde ettiğimiz sonuçlara göre, AHKHN prosedürleri ve komplikasyonlar, literatürle benzerdir. Genel OS oranımız % 34 olup, literatürde bu oran yaklaşık %31 civarında bildirilmiştir. Yüksek risk grubunda sağkalım oranları düşmektedir. Literatürde belirtildiği üzere, MDS risk skorlama sistemine göre, risk skoru arttıkça tedaviye yanıt oranı da düşmektedir. Nakil öncesi tedavilerin prognoz üzerine etkisine dair farklı bildiriler mevcuttur. Örneğin, nakil sırasında blast oranının <%5 altında olması durumunda nakilden en iyi sonuçların alındığı bildiriler yanı sıra, nakil öncesi hipometile edici ajanlarla tedavinin, nakil sonrası toplam sağkalımı artırmadığı yönünde yayınlar da bulunmaktadır. MDS tedavisinde AHKHN'in yeri, kütatif potansiyeline rağmen tam olarak belirlenmemiştir:

1. Nakil zamanlaması, nakil sırasında hastalığın durumu, nakil öncesi tedaviler, hazırlama rejimleri netleştirilmelidir.
2. Nakil ilişkili morbidite/ mortalite konusunda çekinceler devam etmektedir.
3. Düşük risk ve genç hasta grubunda AHKHN'nin yeri ve zamanlaması önem arz etmektedir.
4. Moleküler mutasyon durumuna göre hastaların nakle yönlendirilmesi konusunda prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli; Myelodisplastik Sendrom

Kaynaklar

- 1) Giagounidis A. Current treatment algorithm for the management of lower-risk MDS. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017;453-459.
- 2) de Witte T, Bowen D, Robin M, Malcovati L, Niederwieser D, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(13):1753-62.

- 3) Alzahrani M, Power M, Abou Mourad Y, Barnett M, Broady R, Forrest D, et al. Improving Revised International Prognostic Scoring System Pre-Allogeneic Stem Cell Transplantation Does Not Translate Into Better Post-Transplantation Outcomes for Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Single-Center Experience. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. 2018;24(6):1209-15.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-26

Referans Numarası: 36

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKİLİ SONRASINDA SIROLİMUS İLİŞKİLİ AKCİĞER TOKSİSİTESİ GELİŞEN HASTALARIMIZDAKİ TANI VE TEDAVİ YÖNETİMİ

Duygu Nurdan Avcı¹, Mahmut Yeral¹, Can Boğa¹

¹Başkent Üniversitesi Adana Dr Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi

Giriş: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası gelişen pulmoner komplikasyonlar önemli erken ve geç morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu nedenler arasında fırsatçı AC enfeksiyonları, engraftman sendromu, GVHD'nın AC tutulumu bulunmaktadır. Ancak ilaç toksisitesinin gözardı edilmemesi gerekmektedir. Sirolimus toksisitesi klinik ve radyolojik olarak başta fırsatçı enfeksiyonlar olmak üzere nakil sonrası görülen AC komplikasyonları ile karışabilmektedir. Sirolimus ilişkili AC toksisitesi ne dikkat çekmek amacı ile 3 hasta ile deneyimimizi paylaşmak istedik.

Hasta ve Bulgular: Merkezimizde tam uyumlu vericeden allojenik kök hücre yapılan 3 hastamızda sirolimus ilişkili pulmoner toksite gelişti. 2 hasta kadın (%66,6), yaş ortalaması 37 idi. İki hasta Orak hücreli anemi, 1 hasta Hodgkin lenfoma hastasıydı. HLA uyumlu kardeş vericeden yapılan allojeneik PKHN sonrası 80-120 günlerde ateş, öksürük, çabuk yorulma yakınması ile başvuran hastaların akciğer bilgisayarlı tomografisinde buzlu cam görüntüsü, plevral effüzyon ve non spesifik infiltrasyon saptandı (şekil 1). Hastaların daha öncesine ait akciğer hastalığı ve radyoterapi öyküsü yoktu. Kan ve Balgam kültüründe üreme tesbit edilmedi. Galaktomannan, CMV PCR, EBV negatif sonuçlandı. Bronko alveolar lavajdan alınan, hücre sayımı, Pneumocystis carini PCR, kültür, mikrobakteriyel testleri, viral, mantar tetkikleri negatif sonuçlandı. Diğer tüm nedenlerin dışlanması sonrası ilaç toksisitesi düşünülen hastaların sirolimus tedavileri doz azaltılarak kesildi, eş zamanlı başlanan intravenöz prednol 0,5 mg/kg ve inhaler steroid tedavisi ile Oksijen bağımlılığı azaldı. Ateş ve semptom kontrolü sağlandı. Kontrol görüntülemelerinde tamamen düzelme görüldü.

Tartışma: AHKHN sonrasında gelişen pulmoner komplikasyonlar sık görülmekle birlikte, komplikasyon gelişme zamanı, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara göre tedavi yaklaşımları belirlenmelidir. İlaç ilişkili akciğer toksisitesi fırsatçı enfeksiyonlar başta olmak üzere diğer komplikasyonlara nazaran daha az görülmekle birlikte tanıda düşünülmelidir. Enfeksiyon kanıtı olmadan ve geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen ısrarlı düşmeyen ateş, sistemik cilt KC GIS GVHD bulgularının olmaması ve progrese radyolojik AC bulguları sirolimus toksisitesini akla getirmelidir. Yaklaşım AC enfeksiyonlarında geniş spektrumlu ya da etkene yönelik AB tedavisi, GVHD'nın AC tutulumunda immunsupresilerin güçlendirilmesi ve steroid tedavisi, sirolimus toksisitesinde ise steroid başlanması, sirolimusun kesilmesi ya da başka bir immunsupresif ajana geçişi gerektirir. Merkezimizde sirolimus sonrası gelişen ve ciddi solunumsal semptomlara yol açan akciğer komplikasyonlu hastaların deneyimini paylaşarak bu konuya ışık tutmak istedik.

Anahtar kelimeler: Sirolimus toksisitesi, allojeneik kök hücre nakili, akciğer toksisitesi

Kaynaklar

2. Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. Pharmacotherapy 2004; 24:1159.
3. Product Information: Rapamune (sirolimus) Oral Solution and Tablets. Philadelphia, PA: Wyeth Laboratories, Division of Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals Inc; April 2017.
4. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. Transplantation 2004; 77:1215.
5. Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, Pavletic SZ. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. JAMA 2009; 302:306.
6. Bergeron A, Belle A, Chevret S, et al. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2007; 39:547.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-27

Referans Numarası: 131

TCRA Aβ(+) DEPLESYONU VE TRANSPLANTASYON SONRASI SİKLOFOSFAMİD İLE YAPILAN HAPLOİDENTİK NAKİLLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Merve Tellioglu Sarıaslan¹, Ebru Yılmaz², Deniz Koçak Göl², Muhammed Mustafa Özdemir², Alper Özcan², Veysel Gök², Musa Karakükçü²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bilim Dalı, Kayseri

Giriş ve Amaç: Graft versus host hastalığı(GVHH), allojenik hematopoietik kök hücre naklinin (HKHN) önemli bir komplikasyondur. Transplantasyon sonrası siklofosfamid (post-cy) uygulaması, kök hücre infüzyonundan sonraki +3 ve +4. Günlerde verilerek alloreaktif çoğalan T hücreleri baskılayıp hem nakil reddinin hem de GVHH'nin önlenmesini sağlayan düşük maliyetli, kolay uygulanabilen ve etkili bir GVHH profilaksisi yöntemidir (1). TCRAβ(+) hücre depleasyonu ise immünoanjenetik bir yöntem kullanılarak in vitro donör graft işlenmesi ile TCRAβ(+) T hücreleri zayıflatılarak GVHH'den korunmayı sağlar (2). Çalışmamızda kliniğimizde TCRAβ(+) depleasyonu ve post-cy ile yapılan haploidentik kemik iliği nakillerinin klinik ve laboratuvar özelliklerini karşılaştırmak amaçlandı.

Hastalar ve Metod: Çalışmamıza Erciyes Üniversitesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Merkezi'nde TCRAβ(+) depleasyonu/ transplantasyon sonrası siklofosfamid ile haploidentik kemik iliği yapılan 59 çocuk olgu dahil edildi. Hastaların klinik ve laboratuvar bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların 45'ine TCRAβ(+) depleasyonu haploidentik nakil, 14'üne post-cy haploidentik nakil yapıldı. TCRAβ(+) depleasyonu ile nakil yapılan hasta grubuna 25 relaps/refrakter AML ve 20 relaps/refrakter ALL tanısı ile 53 nakil gerçekleştirildi. Nakil sırasında ortalama 17x106/kg CD34+ hücre infüze edildi. Myeloid ve trombosit engraftmanları ortalama+13.günde gerçekleşti. Rituksimab profilaksisi almayan 1(%1,8) hastada PTLT, 8(%15) hastada graft rejeksiyonu, 33(%63) hastada viral enfeksiyon, 7(%13) hastada lösemi ilişkili ölüm gerçekleşti. Total mortalite %28 olarak saptandı. Buna karşılık post-cy nakil yapılan 14 hastanın 7'sine relaps/refrakter AML ve 7'sine relaps/refrakter ALL tanısı ile nakil yapıldı. Nakil sırasında ortalama 9x106/kg CD34+ hücre infüze edildi. Myeloid engraftmanı ortalama 19, trombosit engraftmanları ortalama+22.günde gerçekleşti. Bu hasta grubunda PTLT ve graft rejeksiyonu görülmedi. 2 hasta zayıf graft fonksiyonu olarak değerlendirildi. 7(%71) hastada viral enfeksiyon tespit edildi. Nakil sonrası immün yapılanmaya bakıldığında 1. Aydan sonra post-cy ile yapılan nakillerde CD4 ve CD8 yapılanmasının daha hızlı olduğu gözlemlendi. TCRAβ(+) depleasyonu ile nakil yapılan hastaların 9'unda(%20) grade1-2 akut GVHH, 3'ünde(%6) hafif-orta kronik GVHH gözlemlendi. Post-cy nakil yapılan hastaların 1'inde(%7) grade 1-2 akut GVHH, 1'inde(%7) ağır kronik GVHH gelişti. Total mortalite %35 idi. TCRAβ(+) depleasyonu nakil grubunda %41 oranında relaps, lösemisiz sağ kalım %51 tespit edilirken, post-cy nakil grubunda %21 oranında relaps, lösemisiz sağ kalım %78,6 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 TCRAβ(+) hücre depleasyonu ve post-cy düşük toksisite, GVHH'ye karşı korumada etkinlik, yüksek engraftasyon oranları ve lösemisiz sağkalımı sağlayabilmeleri sebebiyle nakil sırasında kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Haploidentik, Tcraβ(+) Hücre Depleasyonu, Post-transplant Siklofosfamid

Kaynaklar

1. 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
2. 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.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-28

Referans Numarası: 37

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ KÖK HÜCRE NAKLİ MODÜLÜ (ÇYKÖ-KHN)'NÜN TÜRKÇE GEÇERLİK VE GÜVENİRLİK ÇALIŞMASI

Ümrhan Gül Ayvalık Baydur¹, Esra Çöp², Dilek Gürlek Gökçebay², Namık Yaşar Özbek²

¹Sincan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

Amaç: Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) duygusal, sosyal ve bilişsel alanlarda dahil olmak üzere bir çocuğun yaşamının tüm yönlerini etkiler. Bu nedenle nakil öncesi ve sonrası bu çocukların ve ergenlerin yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, riskli olanların belirlenmesi ve erken müdahale edilebilmesi yaşam kalitelerinin iyileşmesine katkıda bulunacaktır. Ülkemizde halen geçerlik ve güvenilirliği yapılmış HKHN uygulanan çocuklara yönelik bir yaşam kalitesi ölçeğinin olmaması bu alandaki ihtiyacı göstermektedir. Bu çalışmada amacımız Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği Kök Hücre Nakli Modülü'nün Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını yapmaktır.

Yöntem: Çalışmanın örneklemini hastanemiz Kemik İliği Transplantasyon (KİT) kliniğinde 2010-2022 yılları arasında nakil olan 1-21 yaş arası 188 çocuk ve ergenden oluşturuldu. Çalışmada katılımcılar tarafından sosyodemografik veri formu, Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği Kök Hücre Nakli Modülü (ÇYKÖ-KHN) ve Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇYKÖ) çocuk, ergen ve ebeveyn formları, klinisyen tarafından doktor veri formu dolduruldu. Ölçeğin geçerliğini incelemek için açıklayıcı ve doğrulayıcı faktör analizi (EFA ve DFA), eşzamanlı geçerlik; güvenilirliğini incelemek içinse iç tutarlılık, test-yeniden test ve çocuk-ebeveyn yanıtları arasında korelasyon bakıldı.

Bulgular: Araştırmaya dahil edilen 188 katılımcının %40,4'ü (n=76) kız, %59,6'sı (n=112) erkekti. Katılımcıların %56,7'si (n=112) okula devam etmekteyken 2-4 yaş arasındaki katılımcıların hiçbiri okula gitmemekteydi (n=39). Katılımcıların %50,5'inin (n=95) malignite nedeniyle nakil oldukları görüldü. Malignitenin ise en sık nedeni %39,9 (n=75) sıklıkta lösemi idi.

Tüm katılımcıların %9,5'i (n=18) otolog, %48,4'ü (n=91) MSD, %10,1'i (n=19) MRD, %28,7'si (n=54) MUD ve %3,2'si (n=6) haploidentik nakil olmuştu. Katılımcıların %72,9'unun (n=124) HLA uyumu 10/10'du. Yapılan nakillerin %53,2'si (n=100) kemik iliğinden yapılmıştı. Nakil sonrası 30 çocukta (%16) akut GVHD, 29 çocukta (%15,4) ise kronik GVHD geliştiği saptandı.

2-7 yaş hastalar HLA uyumu ve akut GVHD olma durumlarına göre gruplandırıldığında yaşam kalitesi toplam puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,010; p=0,004). 8-18 yaş hastaların özbeöz formlarına göre kronik GVHD'si devam edenlerin, ek tıbbi hastalığı olanların ve okula devam etmeyenlerin yaşam kalitesi toplam puanları daha düşüktür (p=0,013; p=0,013; p=0,061). 8-18 yaş hastaların ebeveyn formlarına göre ise nonmyeloablatif hazırlık rejimi alanların, kronik GVHD'si devam edenlerin ve okula devam etmeyenlerin yaşam kalitesi toplam puanları daha düşüktür (p=0,043;p=0,008;p=0,012).

Yapı geçerliğini incelemek için yapılan EFA'da KMO değeri 0,901 bulundu, toplam 7 faktör çıkarıldı ve toplam varyansın %65,2'sini açıkladığı gösterildi. DFA sonucunda /df 2,088, RMSEA 0,062 bulundu. Eş zamanlı geçerlik için bakılan ÇYKÖ-KHN ve ÇYKÖ toplam puanları arasındaki korelasyonun 0,711-0,911 arasında değiştiği görüldü. İç tutarlılık için bakılan Cronbach alfa katsayıları 0,931-0,967 arasında olup yüksek güvenilirliği, test-tekrar test için bakılan ICC katsayıları ise 0,650-0,864 arasında olup iyi-mükemmel güvenilirliği gösterdi. Ebeveyn-çocuk formları arasındaki ICC katsayısı 8-12 yaş (0,876), 13-18 yaş (0,834) olarak bulundu. Bu da değerlendiriciler arası güvenirliliğin mükemmel olduğunu gösterdi.

Sonuçlar: Çalışmamız Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği Kök Hücre Nakli Modülü Türkçe formunun HKHN'den sonra çocukların yaşam kalitesini değerlendirmek için geçerlik ve güvenilirliğinin yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmamız ayrıca HKHN olan çocukların akut ve kronik GVHD olma durumunun, eşlik eden başka bir tıbbi hastalık olmasının ve okula gitme durumunun yaşam kalitesini etkilediğini göstermiştir. ÇYKÖ-KHN ölçeği GVHD semptomlarından bazılarına yönelik sorular içerdiği için hastaların takibi sırasında kullanılabilir ve erken müdahale konusunda takip eden doktorlarına yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: HKHN, yaşam kalitesi, geçerlik, güvenilirlik

Kaynaklar

1. Packman W,Weber S,Wallace J,Bugescu N. Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients,siblings and parents: a review. Bone Marrow Transplantation 2010 Apr 12;45(7):1134-46.
2. Barrera M,Gee C,Andrews GS,Armstrong CA,Saunders FE. Health-related quality of life of children and adolescents prior to hematopoietic progenitor cell transplantation: Diagnosis and age effects. Pediatr Blood Cancer 2006 Sep 1; 47(3):320-6.
3. Hjermstad MJ,Knobel H,Brinch L,Fayers PM,Loge JH,Holte H,et al. A prospective study of health-related quality of life,fatigue,anxiety and depression 3-5 years after stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2004 Aug; 34(3):257-66.
4. Majhail NS,Douglas Rizzo J. Surviving the cure: long term followup of hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow 2013 Jan 7;48(9):1145-51.
5. Bresters D, Van Gils ICM,Kollen WJW,Ball LM,Oostdijk W, Van Der Bom JG,et al. High burden of late effects after haematopoietic stem cell transplantation in childhood: a single-centre study. Bone Marrow Transplantation 2009 May 4;45(1):79-85.
6. Geenen MM,Cardous-Ubbink MC,Leontien M,Kremer CM, Van Den Bos C, Van Der Pal HJH,et al. Medical Assessment of Adverse Health Outcomes in Long-term Survivors of Childhood Cancer [Internet]. 2007. Available from: <http://ctep.cancer>

Tablo 3. Katılımcıların klinik özellikleri

		2-4 yaş n (%)	5-7 yaş n (%)	8-12 yaş n (%)	13-18 yaş n (%)	Toplam n (%)
Nakil sonrası kaçıncı gün?	≤ 100	9 (23,1)	7 (15,6)	5 (10,9)	7 (12,1)	28 (14,9)
	> 100	30 (76,9)	38 (86,1)	41 (89,1)	51 (87,9)	160 (85,1)
Nakil sayısı	1	38 (97,4)	39 (86,7)	46 (100)	56 (96,6)	179 (95,2)
	2	1 (2,6)	6 (13,3)	0 (0)	2 (3,4)	9 (4,8)
Tanı	Malign	19 (48,7)	25 (55,6)	22 (47,8)	29 (50)	95 (50,5)
	Lösemi	13 (33,3)	17 (37,8)	19 (41,3)	26 (44,8)	75 (39,9)
	Lenfoma	0 (0)	0 (0)	3 (6,5)	3 (5,2)	6 (3,2)
	Solid tümörler	6 (15,4)	8 (17,8)	0 (0)	0 (0)	14 (7,4)
	Non-malign	8 (20,5)	9 (20)	18 (39,1)	24 (41,9)	59 (31,4)
	Talasemi	2 (5,1)	5 (11,1)	12 (26,1)	13 (22,4)	32 (17,0)
	Kemik iliği yetermezliği	3 (7,7)	4 (8,9)	5 (10,9)	10 (17,2)	22 (11,7)
	Diğer	3 (7,7)	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,7)	5 (2,7)
	İmmün yetmezlikler	12 (30,8)	11 (24,4)	6 (13)	5 (8,6)	34 (18,1)
	Otoolog	7 (17,9)	8 (17,8)	1 (2,2)	2 (3,4)	18 (9,5)
Nakil tipi	MSD	10 (25,6)	18 (40)	25 (54,3)	38 (65,4)	91 (48,4)
	MRD	4 (10,3)	3 (6,7)	7 (15,2)	5 (8,6)	19 (10,1)
	MUD	17 (43,6)	14 (31,1)	12 (26,1)	11 (19)	54 (28,7)
	Haplo	1 (2,6)	2 (4,4)	1 (2,2)	2 (3,4)	6 (3,2)
	10/10	18 (56,3)	26 (70,3)	33 (73,3)	47 (83,9)	124 (72,9)
HLA uyumu	9/10	13 (40,6)	9 (24,3)	11 (24,4)	7 (12,5)	40 (23,5)
	Diğer	1 (3,1)	2 (5,4)	1 (2,2)	2 (3,6)	6 (3,5)
	Kemik iliği	13 (33,3)	22 (48,9)	30 (65,2)	35 (60,3)	100 (53,2)
Kök hücre kaynağı	Periferik kan	26 (66,7)	20 (44,4)	15 (32,6)	22 (37,9)	83 (44,1)
	Kemik iliği+ periferik kan	0 (0)	3 (6,7)	1 (2,2)	1 (1,7)	5 (2,7)
	Nonmyeloablantif KT	4 (10,3)	5 (11,1)	5 (10,9)	8 (13,8)	22 (11,7)
Hızlılık rejimi	Myeloablantif KT	35 (89,7)	33 (73,3)	24 (52,2)	30 (51,7)	122 (64,9)
	Myeloablantif TVI	0 (0)	7 (15,6)	17 (37)	20 (34,5)	44 (23,4)
	CSA+MTX	26 (81,2)	30 (81,1)	37 (82,2)	44 (80)	137 (81,1)
GVHD profilaksisi	CSA+MMF	6 (18,8)	4 (10,8)	5 (11,1)	3 (5,5)	18 (10,7)
	TAK+MMF	0 (0)	3 (8,1)	3 (6,7)	8 (14,5)	14 (8,3)
Graft reddi	Yok	38 (97,4)	43 (95,6)	45 (97,8)	57 (98,3)	183 (97,3)
	Var	1 (2,6)	2 (4,4)	1 (2,2)	1 (1,7)	5 (2,7)
Akut GVHD	Yok	31 (79,5)	37 (82,2)	39 (84,8)	51 (87,9)	158 (84,0)
	Var	8 (20,5)	8 (17,8)	7 (15,2)	7 (12,1)	30 (16,0)
Relaps	Yok	39 (100)	44 (97,8)	46 (100)	58 (100)	187 (99,5)
	Var	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	1 (1,7)	1 (0,5)
Kronik GVHD	Yok	38 (97,4)	42 (93,3)	34 (73,9)	45 (77,6)	159 (84,6)
	Var	1 (2,6)	3 (6,7)	12 (26,1)	13 (22,4)	29 (15,4)
Kimerizm	Tam	25 (78,1)	31 (86,1)	39 (88,6)	45 (83,3)	140 (84,3)
	Stabil mikas	6 (18,8)	3 (8,3)	4 (9,1)	8 (14,8)	21 (12,7)
Primer rejeksiyon	Yok	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)
	Sekonder Rejeksiyon	1 (3,1)	1 (2,8)	1 (2,2)	1 (1,9)	4 (2,4)
Pulkiyatrik hastalık	Yok	38 (97,4)	37 (82,2)	41 (89,1)	44 (75,9)	160 (85,1)
	Var	1 (2,6)	8 (17,8)	5 (10,9)	14 (24,1)	28 (14,9)
Ek hastalık	Yok	32 (82,1)	33 (73,3)	32 (69,6)	41 (70,7)	138 (73,4)
	Var	7 (17,9)	12 (26,7)	14 (30,4)	17 (29,3)	50 (26,6)
		Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)
Nakil sonrası gün		381 (33-1648)	931 (23-2368)	1617 (28-3959)	1571 (24-4306)	995,5 (23-4306)

GVHD: Graft versus host disease (Graft versus host hastalığı),HLA: Human leukocyte antigen (İnsan lökosit antijeni),MSD: matched sibling donor (uyumlu kardeş verici),MRD: matched related donor (uyumlu akraba verici),MUD: matched unrelated donor (uyumlu akraba dışı verici),Haplo: Haploidentik,TVI: Total vücut ışıması,CSA: Siklosporin,TAK: Takrolimus,MTX: Metotreksat,MMF: Mikofenolat mofetil,KT: Kemoterapi,min: minimum,maks: maksimum

Tablo 4. 2-7 Yaş ebeveyn raporlarına göre ÇYKÖ-KHN toplam puanlarının karşılaştırılması

		Ortanca	IQR	Min- maks	Test istatistiği	p	Etki büyüklüğü
Cinsiyet	Kız (n=24)	82,0	18,9	41,9-100	0,599*	0,549	0,065
	Erkek (n=60)	81,0	24,2	18,8-100			
Nakil sayısı	1 (n=77)	82,2	22,3	18,8-100	1,513*	0,130	0,165
	2 (n=7)	70,0	37,0	43,1-94,5			
Nakil sonrası gün	≤ 100 (n=16)	80,0	12,5	51,7-91,9	1,025*	0,305	0,112
	> 100 (n=68)	82,2	24,9	18,8-100			
Tam	Malign (n=44)	80,4	23,8	18,8-100	0,113*	0,945	0,001
	Non-malign (n=17)	79,0	19,1	48,3-96,0			
Nakil tipi	İmmün yetmezlikler (n=3)	82,2	24,2	41,9-100	6,915*	0,075	0,083
	*Otoolog (n=15)	82,2	13,7	18,8-98,3			
HLA uyumu	MSD +MRD (n=35)	82,2	23,7	44,3-97,8	9,303*	0,010	0,136
	MUD (n=31)	81,7	23,9	41,9-100			
Kök hücre kaynağı	Haplo (n=3)	43,1	NA	41,9-62,0	3,266*	0,195	0,039
	10/10 (n=44)	85,4	24,8	44,3-100			
Hızlılık rejimi	9/10 (n=22)	79,2	24,9	41,9-97,5	0,210*	0,834	0,023
	Diğer (n=3)	43,1	NA	41,9-62,0			
Akut GVHD	Kemik iliği (n=35)	82,2	23,4	44,3-97,8	2,916*	0,004	0,318
	Periferik kan (n=46)	82,0	23,6	18,8-100			
Akut GVHD tutulan organ grade	*Diğer (n=3)	68,0	NA	43,1-78,5	1,033*	0,793	0,069
	Nonmyeloablantif (n=23)	82,9	19,2	48,3-95,9			
Kimerizm	Myeloablantif (n=75)	81,7	24,1	18,8-100	2,916*	0,004	0,318
	Yok (n=68)	83,4	19,2	18,8-100			
Akut GVHD tutulan organ grade	Var (n=16)	68,1	29,7	41,9-100	1,033*	0,793	0,069
	1 (n=2)	69,8	NA	61,2-78,5			
Kimerizm	2 (n=6)	72,0	44,9	43,1-92,0	1,033*	0,793	0,069
	3 (n=4)	69,4	17,2	62,0-81,7			
Okul durumu	4 (n=4)	54,0	46,3	41,9-100	1,150*	0,250	0,139
	Tam (n=56)	82,2	24,9	41,9-100			
Anne çalışma durumu	*Diğer (n=12)	73,5	25,9	41,9-97,8	0,850*	0,395	0,093
	Gidmiyor (n=19)	79,3	20,3	58,7-97,8			
Baba çalışma durumu	Gidmiyor (n=65)	82,9	22,2	18,8-100	0,466*	0,641	0,051
	Çalışıyor (n=12)	78,8	22,0	41,9-97,8			
Anne eğitim durumu	Çalışıyor (n=70)	82,2	23,6	18,8-100	0,697*	0,486	0,079
	Çalışıyor (n=63)	81,5	23,9	41,9-100			
Baba eğitim durumu	Çalışıyor (n=15)	81,7	28,9	18,8-96,7	1,706*	0,088	0,189
	Ortaokul ve altı (n=48)	83,4	22,9	18,8-100			
Gelişim durumu	Lise ve üstü (n=33)	79,0	20,7	41,9-97,5	0,133*	0,894	0,015
	Ortaokul ve altı (n=5)	82,2	24,3	18,8-100			
Psikiyatrik hastalık	Baba eğitim durumu	79,7	22,6	41,9-100	1,290*	0,197	0,142
	Lise ve üstü (n=42)	85,4	22,8	18,8-100			
Ek hastalık	<5000TL (n=53)	79,0	21,0	41,9-97,8	0,181*	0,857	0,019
	≥5000TL (n=29)	82,2	24,0	18,8-100			
Ek hastalık	Yok (n=75)	82,2	24,0	18,8-100	1,427*	0,153	0,156
	Var (n=65)	79,5	18,3	67,9-94,8			
Ek hastalık	Yok (n=6)	83,0	22,4	18,8-100	1,427*	0,153	0,156
	Var (n=19)	78,5	26,4	41,9-97,5			

*Mann-Whitney U testi ile elde edilmiştir.

*Kruskal-Wallis testi ile elde edilmiştir.

*Otoolog nakile 1 adet sinjerkil nakil de dahil edilmiştir.

*Diğer: stabil mik kimerizm ve sekonder rejeksiyondan oluşmaktadır.

IQR= interkuartil range,NA: not applicable (uygulanmaz),GVHD: Graft versus host disease (Graft versus host hastalığı),HLA: Human leukocyte antigen (İnsan lökosit antijeni),MSD: matched sibling donor (uyumlu kardeş verici),MRD: matched related donor (uyumlu akraba verici),MUD: matched unrelated donor (uyumlu akraba dışı verici),Haplo: Haploidentik

8-18 yaş özbildirim ve ebeveyn raporlarına göre ÇYKÖ-KHN toplam puanlarının karşılaştırılması

		Ortanca	IQR	Min- maks	Test istatistiği	p	Etki büyüklüğü
Cinsiyet	Kız (n=24)	82,0	18,9	41,9-100	0,599*	0,549	0,065
	Erkek (n=60)	81,0	24,2	18,8-100			
Nakil sayısı	1 (n=77)	82,2	22,3	18,8-100	1,513*	0,130	0,165
	2 (n=7)	70,0	37,0	43,1-94,5			
Nakil sonrası gün	≤ 100 (n=16)	80,0	12,5	51,7-91,9	1,025*	0,305	0,112
	> 100 (n=68)	82,2	24,9	18,8-100			
Tam	Malign (n=44)	80,4	23,8	18,8-100	0,113*	0,945	0,001
	Non-malign (n=17)	79,0	19,1	48,3-96,0			
Nakil tipi	İmmün yetmezlikler (n=3)	82,2	24,2	41,9-100	6,915*	0,075	0,083
	*Otoolog (n=15)	82,2	13,7	18,8-98,3			
HLA uyumu	MSD +MRD (n=35)	82,2	23,7	44,3-97,8	9,303*	0,010	0,136
	MUD (n=31)	81,7	23,9	41,9-100			
Kök hücre kaynağı	Haplo (n=3)	43,1	NA	41,9-62,0	3,266*	0,195	0,039
	10/10 (n=44)	85,4	24,8	44,3-100			
Hızlılık rejimi	9/10 (n=22)	79,2	24,9	41,9-97,5	0,210*	0,834	0,023
	Diğer (n=3)	43,1	NA	41,9-62,0			
Akut GVHD	Kemik iliği (n=35)	82,2	23,4	44,3-97,8	2,916*	0,004	0,318
	Periferik kan (n=46)	82,0	23,6	18,8-100			
Akut GVHD tutulan organ grade	*Diğer (n=3)	68,0	NA	43,1-78,5	1,033*	0,793	0,069
	Nonmyeloablantif (n=23)	82,9	19,2	48,3-95,9			

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-29

Referans Numarası: 38

İLERİ YAŞ MULTİPL MYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN GÜVENLİĞİ VE ETKİNLİĞİ

Arda Bayar¹, Fatma Temiz¹, Taner Tan², Asu Fergün Yılmaz¹, Tayfur Toptaş¹, Işık Atagündüz¹, Sinem Civriz Bozdağ², Ayşe Tülin Tuğlular¹

¹Marmara Üniversitesi

²Koç Üniversitesi

Otolog kök hücre nakli (oKİT), multipl miyelom (MM) hastaları için altın standart tedavidir. İleri yaşta güvenlik ve etkinlik endişeleri nedeniyle oKİT, 65 yaş altındaki hastalarda daha sık uygulanmakla birlikte ortalama MM tanı yaşı gözetildiğinde performans durumu iyi olan sağlıklı ileri yaşlı hastalar da oKİT için aday olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda oKİT'in 65 yaş üzerindeki MM hastalarının sağkalımı üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda iki farklı nakil merkezinden 2012-2023 yılları arasında oKİT yapılan 65 yaş üzerindeki 39 MM hastası retrospektif olarak analiz edildi. Risk değerlendirmesi için Hematopoietik Hücre Transplantasyonuna Özel Komorbidity İndeksi (HCT-CI) skorunun yanı sıra alt tip, ISS evresi ve sitogenetik mutasyonlar gibi hastalık özellikleri de çalışmaya dahil edildi. Çalışmada indüksiyon ve hazırlık rejimleri, Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu kriterlerine uygun yanıt değerlendirmeleri ve tedavi yan etkileri incelendi ve sağkalım analizleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın 15'i erkek, 24'ü kadındı. Tanı anında ortalama yaş 66 yıl (65-74), medyan takip süresi 42 ay (8-114) olarak tespit edildi. ISS evrelemesine ulaşılabilen hastaların %25'i ISS evre III olarak saptandı. HCT-CI skoru hesaplanabilen 19 hastanın 5'i yüksek risk skoruna (≥3) sahipti. Tanıdan oKİT'e kadar geçen ortalama süre 9 aydı (4-41). Hastaların tümü indüksiyon tedavisi olarak bortezomib bazlı rejim aldı. Hastalarının indüksiyon tedavilerine yanıt değerlendirmesinde 11 hastada (%29) PR, 18 hastada (%47) VGPR, 9 hastada (%24) CR yanıt elde edildi. Ortanca oKİT yaşı 68 (65-75) olarak saptandı. Nakil için melfalan içeren bir hazırlık rejimi kullanıldı ve 20 hastaya (%51) böbrek hasarı nedeniyle azaltılmış dozda melfalan verildi. Medyan nakledilen hücre sayısı 5x10⁶ hücre/kg (3,1x10⁶ - 9,2x10⁶ hücre/kg) olarak tespit edildi. Hiçbir hastada greft yetmezliği gelişmedi. Nötrofil ve trombosit engraftmanı sırasıyla ortalama süresi nakil sonrası 10. (9-20) ve 12. (9-25) gündü. oKİT sonrası en sık görülen yan etki enfeksiyondü (%15,3). oKİT sonrası +100. gün değerlendirmesinde 18 hastada (%50) CR, 16 hastada (%44) VGPR ve 2 hastada (%5) PR yanıt elde edildi. Yirmi altı hastaya idame tedavisi olarak lenalidomid verildi ve sekiz hasta idame tedavisi olmadan takip edildi. Medyan progresyonsuz sağkalım 38 ay (13-62) ve genel sağkalım 42 ay (13-112) olarak analiz edildi. Sonuç olarak oKİT, dikkatli hasta seçimi ve takibi ile ileri yaşta MM hastaları için güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom, Geriatrik, İleri Yaş, Nakil Başarısı

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-30

Referans Numarası: 39

TEK MERKEZ, HEMORAJİK SİSTİT GÖZLENEN 10 VAKA BİLDİRİMİ

Esin Oğuz Kozan¹, Pelin Aytan¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Hemorajik sistit(HC), radyoterapi veya kemoterapiyi takiben hematüri ve alt idrar yolu semptomlarıyla karakterizedir.Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak kemoterapiyi takiben akrolein toksisitesi veya radyoterapi sonrasında fibrozis/vasküler yapılanma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Transplantasyon sonrası erken veya geç dönemde ortaya çıkabilir ve ciddi morbiditeye neden olabilir.BK polyomavirüs enfeksiyonu, hematopoietik kök hücre naklinden sonra yaygındır ve hemorajik sistit(HC) gelişimi ile ilişkilidir.3.Son veriler, geç başlangıçlı HC'nin patogenezinde, nakil sonrası maksimum immün supresyon sırasında BK virüsü reaktivasyonunun önemli bir rolü olduğunu göstermektedir.4.CMV enfeksiyonu da HSCT sonrası HC gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür.5.Kliniğimizde takip ettiğimiz nakil endikasyonları farklı olan, takiplerde HC tanısı koyduğumuz 10 vakamızda deneyimlediğimiz farklı süreçleri paylaşmak istiyoruz. Vakaların yaş ortalaması 46,9(22-63) olup,%50'si kadındı. Nakil endikasyonu oluşturan tanılar şu şekildedir; AML M0, AML M1, AML(Flt 3+),MDS-RAEB2(2 hasta), PreB ALL(bcr abl p190+),AML M3, MDS'den transforme

AML(trizomi 8+),nüks AML,nüks PreB-ALL.1 hastanın diyabetes mellitus,1 hastanın meme kansinomu tanısı mevcuttu.Hastalarımızın 1 tanesine akrabadışı tam uyumlu donöründen, 9'una haploidentik kök hücre nakli yapıldı. Hazırlık rejimi; allojenik kök hücre nakli olan hastaya Busulfan(Bu) 12,8mg/kg,Fludarabin(Flu)150mg/m²,aTGT 15 mg/kg/ siklofosfamid(Cy) 100mg/kg, metotrexat 20mg/m²,siklosporin(CsA) uygulandı.Haploidentik kök hücre nakli olan 7 hastaya Bu 12,8mg/kg, Flu 150mg/kg /CsA, Cy, mikofenolat mofetil(MMF); 2 hastaya da Treosulfan 42gr/m², Flu 150mg/kg /CsA,Cy,MMF rejimi uygulandı. 20.güne kadar hastaların hepsinde nötrofil engraftmanı, altısında da trombosit engraftmanı gerçekleşti. Bir hastada 26. günde, diğerinde 46. günde trombosit engraftmanı oldu. 2 hastada ise trombosit engraftmanı olmadan hastalar kaybedildi.HC dereceleri bir hastada grade 4, bir hastada grade 3, beş hastada grade 2, üç hastada grade 1 şeklindeydi. Hastaların hepsinin idrar tetkinde BK virüs pozitifliği mevcuttu.7 hastada ise CMV PCR pozitifliği de tespit edildi.Yedi hastanın idrar kültüründe üreme görülmezken, 1 hastada Escherichia Coli, 1 hastada Vankomisine dirençli enterokok, 1 hastada metisiline dirençli koagulaz negatif enterokok üremesi tespit edildi.Görüntülemelerde ise 1 hastada nefrolitiazis tespit edildi.Nakil sonrası HC tanısı alma süreleri ortalama 34,9 gündü.Grade 4 hemorajik sistit tanısı alan hastanın nakil sonrası 31. günde disüri ve hematüri olması nedeniyle üroloji kliniği önerileri alınarak; üç yollu sonda takıldı, intravenöz(iv) hidrasyon, silodosin ve kinolon grubu iv antibiyotik başlandı, mesane irrigasyonları yapıldı. Nakil öncesi çekilen USG'si normal iken kontrolde; her iki böbrekte grade 2 parankimal ekojenite artışı gözlemlendi.38. günde HC grade 4'ü.54. günde kreatinde artış, idrar miktarında azalma olan hasta hemodiyalize alındı. Yapılan sistoskopide aktif kanama izlenmedi.Hastamız sepsis nedeniyle kaybettiğimizde hemorajik sistiti devam ediyordu.Grade 3 hemorajik sistit tanısı alan hastamızda BK virüs ve yüksek titrede CMV pozitifliği mevcuttu. Bundan dolayı tedavisine valgansiklovir eklendi.Grade 1,2 hemorajik sistiti olan diğer vakalarımıza semptomatik yaklaştık ve takiplerinde düzelmeye izlendi.Bildirimini yaptığımız vakaların takip sürecinde hemorajik sistitin yanı sıra;sepsis, venooklüzif disease, hepatorenal sendrom, akut böbrek yetmezliği, ciltte graft versus host disease, ensefalit, subdural effüzyon, majör depresyon,atrial fibrilasyon,ventriküler taşikardi,parainfluenza virüs gibi komplikasyonlarla karşılaştık.4 hastamız öldü.Ölüm nedenleri 3 hastamızda sepsise bağlı,1 hastamızda venooklüzif hastalığa bağlı multiorgan yetmezliğiydi.6 hastamızın 1'inde nakil sonrası 496.günde nüks oldu,şu an aktif tedavi altında remisyonda,5 hastamız remisyonda takip edilmektedir

Anahtar kelimeler: Hemorajik Sistit, Kök Hücre Nakli, BK Virus, Hematüri

Kaynaklar

- Li KD, Jones CP, Hakam N, et al. Haemorrhagic cystitis: a review of management strategies and emerging treatments. BJU Int. 2023;132(6):631-637. doi:10.1111/bju.16140
- Yenerel MN, Kalayoglu-Beşik S, Perdecı O, Gürses N, Tunç M, Sargın D. Hyperbaric Oxygen: an important treatment modality in severe hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Turk J Haematol Off J Turk Soc Haematol. 2009;26(4):176-180.
- Odegard EA, Meeds HL, Kleiboecker SB, et al. BK Polyomavirus Diversity After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. J Infect Dis. 2023;228(9):1208-1218. doi:10.1093/infdis/jiad117
- Harkensee C, Vasdev N, Gennery AR, Willetts IE, Taylor C. Prevention and management of BK-virus associated hemorrhagic cystitis in children following hematopoietic stem cell transplantation—a systematic review and evidence-based guidance for clinical management. Br J Haematol. 2008;142(5):717-731. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07254.x
- Zhang L, Khadka B, Wu J, et al. CMV infection is a risk factor for hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation. Ann Hematol. 2023;102(5):1193-1201. doi:10.1007/s00277-023-05121-9

Tablo 1. Vakalarımızın demografik bilgileri, tanıları, hemorajik sistit dereceleri, enfeksiyon parametreleri

Vaka No	Cinsiyet	Yaş	Tanı	Hemorajik Sistit Grade	BK Virüs	CMV	İdrar Kültüründe Üreme
1	E	56	AML(Flt3+)	grade 4	+	+	olmadı
2	E	62	MDS RAEB2	grade 2	+	+	olmadı
3	K	53	AML M0	grade 2	+	+	olmadı
4	K	63	MDS RAEB2	grade 2	+	+	VRE
5	K	42	Pre B ALL(bcr abl p190+) +)	grade 1	+	+	olmadı
6	K	38	AML M3	grade 1	+	-	MRKNS
7	K	44	MDS'den AML'ye transforme	grade 2	+	+	olmadı
8	E	63	nüks AML M4	grade 1	+	-	olmadı
9	E	22	nüks Pre B ALL	grade 2	+	-	olmadı
10	E	26	AML M1	grade 3	+	+	E.Coli

ÇOCUK HASTADA, ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NADİR BİR KOMPLİKASYON: PAROTİD

Meriç Kaymak¹, Seda Şahin¹, Bülent Barış Kuşkonmaz²

¹Memorial Ankara Hastanesi Pediyatrik Hematoloji-onkoloji -pediyatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü, Pediyatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi

10 yaş 3 aylık erkek hastaya, Fankoni aplastik anemisi tanısı ile, 10/10 tam uyumlu, 20 yaşındaki kız kardeşinden merkezimizde 16.11.2021 tarihinde allojeneik kök hücre nakli (verilen hücre sayıları: çekirdekli hücre: $5,5 \times 10^6$ /kg, CD34: $3,8 \times 10^6$ /kg) yapıldı. Hastanın hazırlık rejiminde fludarabin, siklofosfamid ve anti timosit globulin (ATG) kullanıldı. Graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi olarak siklosporin ve methotrexat verildi. Nakil sonrası +3. gün grade 3-4 mukoziti olan hastanın +4. gününde sol parotis lojunda ağrılı şişlik ve hiperemisi gelişti. Yapılan yüzeyel ultrasonunda sol parotis gland yüzeyel lobunda parotid ile uyumlu kalınlık ve inflamatuvar eko artışı ve aynı bölgede 6,5x4,5 mm boyutunda reaktif lenf nodu gözlemlendi. Hastadan solunum yolu virüslerine yönelik PCR tarama testleri gönderildi. Kan kültürü alındı. Ateşlerinin olması ve nötropenik olması nedeni ile meropenem, amikasin ve teikoplanin tedavisi başlandı. Bu dönemde ağız içindeki ve parotis lojundaki ağrısı için tramadol damla kullanıldı. Solunum yolu virüs taraması ve kan kültürleri negatif geldi. Kabakulak IgM sonucu negatif ve IgG sonucu ise pozitif olarak sonuçlandı. Takip eden 1 hafta sonrasında parotisteki şişlik ve hiperemi kayboldu. Antibiyoterapisi +17. günde myeloid engraftmanı gerçekleştiğin sonra kesildi. +26. günde trombosit engraftmanı gerçekleşti ve +28. gün kimerizmi %100 donör olarak sonuçlandı. Hastanın izleminde GVHD veya ek sorunu gelişmedi.

Allojeneik kök hücre nakli sonrasında iyi bilinen komplikasyonların dışında parotid nadir gelişen bir komplikasyondur. Literatürde 3 tane erişkin vakada bildirilmiştir. Bu vakalardan biri parainfluenza virüs (1) , diğeri Burkholderia cepacia (2) enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. 3. vakada ise kronik GVHD ile beraber parotid gözlenmiştir (3). Hastamızın çocuk olması ve allojeneik kök hücre nakli sonrası nadir bir komplikasyon olarak parotid gözlenmesi nedeni ile bu vakanın önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Allojeneik kök hücre nakli, parotid, pediyatrik

Kaynaklar

- 1) Lange T, Franke G, Niederwieser D. Parotitis associated with a parainfluenza virus type 3 infection during aplasia after unrelated allogeneic stem cell transplantation. Leuk Lymphoma. 2006 Aug;47(8):1714-5. doi: 10.1080/10428190600648606.
- 2) Xu H, Yang Y, Yan J, Huang D, Liu X. Parotitis due to Burkholderia cepacia infection after autologous hematopoietic stem cell transplantation Transpl Infect Dis. 2020 Dec;22(6):e13374. doi: 10.1111/tid.13374. Epub 2020 Aug 16.
- 3) Drew DZ, Donohue T, Ramos C, Cook L, Goodwin R, Patronas N, Arrington D, Ramanathan M, Childs R. Chronic GVHD manifesting as parotitis after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2009 Dec;44(12):821-2. doi:10.1038/bmt.2009.79. Epub 2009 May 4.

HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLGUSUNDA ENSEFALİT NEDENİ: HHV-6 REAKTİVASYONU

Deniz Özmen İbiş¹, Eda Nuhoğlu Kantarcı¹, Bilgül Mete², Tuğrul Elverdi¹, Muhlis Cem Ar¹

¹İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) sonrası karşılaşılabilecek majör komplikasyonlardan bir tanesi de viral reaktivasyondur. AKHN hastalarında Human Herpes Virüs-6 (HHV-6)'nın hepatit, pnömöni, ateş, myelosupresyon gibi tablolara neden olduğu bildirilmiştir. Biz de haploidentik kök hücre nakli sonrası 3. ayda ensefalit tablosu ile tarafımıza başvuran bir HHV-6 reaktivasyonu olgumuzu sunmaktayız.

Olgu: 20 yaşında kadın hasta yüksek risk B-Akut Lenfoblastik Lösemi (B-ALL) tanısı ile Nisan 2023'te erkek kardeşinden haplo-KHN (TR1) nakli uygulandı. Aktif GvHH bulgusu olmayan hasta nakil sonrası 91.günde, immünsüpresif olarak siklosporin 2*25 mg kullandığı dönemde, 5 gün önce başlayan kafa karışıklığı, farklı sorulara aynı cevapları verme, idrar

kaçırma ve 38.3 ateş ile başvurdu. Aktif enfeksiyon odağı ve herhangi patolojik nörolojik muayene bulgusu olmayan hastada hemogloblin: 11 g/dL, lökosit: $1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombosit $14 \times 10^3/\mu\text{L}$, laktat dehidrogenaz (LDH): 840 U/L, sodyum (Na): 123 mEq/dL, C-reaktif protein (CRP): 4 mg/L (<5) olarak saptandı. Geniş spektrumlu bir antibiyotik olarak meropenem ve derin hiponatremisi nedeniyle hipertonic mayi tedavisi başlandı. Siklosporin kesildi. Göz dibi incelemesi doğal olarak değerlendirildi. Servise yatışını takiben jeneralize tonik klonik (JTK) nöbet geçiren hastada kranial bilgisayarlı tomografide (BT) patoloji saptanmazken kontrastlı kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bilateral internal akustik kanalda görülen kontrastlanma leptomeningeal tutulum açısından şüpheli olarak değerlendirildi. İkinci nöbet sonrası status epileptikus nedeniyle entübe edilerek 1 gün yoğun bakımda takip edildi, şuuu açılan ve spontan solunumu sağlanan hasta servise devralındı. Antiepileptik tedavisinin levetirasetam 2*750 mg olarak devam edilmesine karar verildi. Beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyasında ve mikroskopisinde özellik saptanmazken BOS akış sitometrisinde ve sitolojik incelemede ALL tutulumu lehine bulgu izlenmedi. BOS-PCR ile HHV-6 DNA pozitifliği saptanan hastaya HHV-6 ensefaliti tanısı ile foskarnet 2*60 mg/kg başlandı. Kemik iliği incelemesi ile nüks dışlandı. Tedavinin 15.gününde BOS-PCR ile HHV-6 negatif saptanarak viral klirens sağladığı görüldü. Kranial MRG'da patolojik kontrastlanmanın kaybolduğu görüldü. Nöbetleri tekrar etmedi, halüsinatif bulgular ve inkontinans tamamen düzeldi. Foskarnet 21 güne tamamlandı, valasiklovir tedavisine geçilerek hasta taburcu edildi. Hasta şu anda nakil sonrası 9. ayda olup hiçbir nörolojik sekeli bulunmamaktadır, kognitif fonksiyonları tam olan hasta, %100 kimerizmi korumakta ve GvHH'ye yönelik herhangi bir tedavi almamaktadır.

Tartışma: HHV-6 ensefaliti posttransplant enfeksiyöz kökenli ensefalitin en sık sebebi olup allojenik kök hücre nakli sonrasında yaklaşık %1 oranında izlenmektedir. Kalıcı hafıza kaybı ile nöropsikiyatrik sekeler oranı %20-60 olarak oldukça değişkendir. Nakil sonrası dönemde konfüzyon, uygunsuz ADH sendromu, nöbet, uykusuzluk, kısa süreli hafıza kaybı gibi semptomlar ile başvuran hastalarda akla HHV-6 ensefaliti gelmeli ve hızlıca gerçek zamanlı PCR yöntemi ile BOS'ta HHV-6 DNA bakılmalıdır. Tanının konmasını takiben birbirine üstünlüğü saptanmamış ilk basamak antiviral tedaviler olan foskarnet veya gansiklovirin başlanmasına ek olarak almakta olduğu immünsüpresif tedavilerin azaltılması, mümkünse kesilmesi tedavinin en önemli basamağı olarak değerlendirilmektedir. Olgumuzda da immünsüpresif tedavi başvuru anında kesilmiş olup, hızlı şekilde antiviral tedavinin de başlanmasıyla 15. günde viral klirens sağlanmış, klinik sekelsiz olarak düzelmiştir. Antiviral tedavinin en az 21 güne tamamlanması ve kesilebilmeleri için HHV-6 DNA klirensinin gösterilmesi önerilse de reaktivasyon ve aşkar klinik olmaksızın da BOS'ta HHV-6 DNA pozitifliği saptanabildiğinden tedavi yönetimindeki majör belirleyici parametrenin klinik düzelmeye olduğunu vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: Haploidentik kök hücre nakli, latent virüs enfeksiyonları, HHV-6, ensefalit

Kaynaklar

1. Hill JA. Human herpesvirus 6 in transplant recipients: an update on diagnostic and treatment strategies. Curr Opin Infect Dis. 2019;32(6):584-590.
2. Ward KN, Hill JA, Hubacek P, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2019;104(11):2155-2163.
3. Novello M, Lorentino F, Xue E, et al. Human herpesvirus 6-specific T-cell immunity in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Blood Adv. 2023;7(18):5446-5457.
4. Greco R, Crucitti L, Novello M, et al. Human Herpesvirus 6 Infection Following Haploidentical Transplantation: Immune Recovery and Outcome. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(12):2250-2255.
5. Bollard CM, Heslop HE. T cells for viral infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Blood. 2016;127(26):3331-3340.

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-33

Referans Numarası: 16

YETİŞKİN YAŞTA NÜKS MEDULLOBLASTOM VAKASINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ DENEYİMİ: VAKA RAPORU

Kemal Fidan², Ebubekir Sıddık İpekçi¹, Nesibe Taşer Kanat², Şerife Emre Ünsal², Mıhriban Yıldırım², Gülşah Akyol², Neslihan Mandacı Şanlı², Muzaffer Keklik², Ali Ünal²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji

Giriş: Medulloblastom çocuklarda en sık görülen malign primer embriyonal beyin tümörüdür ve beyinçikte ortaya çıkar. En yüksek insidans 5-9 yaş arasındadır. Hastaların yaklaşık % 70'ine 20 yaşından önce tanı konuluyor. Hastalık yaşının 4.dekatından sonra nadirdir.Beyin sapından köken alıp diğer beyin dokusuna, ventriküllere ve BOS yoluyla medulla spinalise metastaz yapar. MSS dışında kemik, kemik iliği, akciğer veya lenf düğüm-lerine metastaz çok nadir görülen bir durumdur.

Medulloblastom tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi uygulanır. Bazı hastalarda (yüksek risk grubundaki hastalar, relaps/refrakter hastalar) sağkalım oranlarını arttırmak için yüksek doz kemoterapiyi takiben otolog kök hücre nakli yapılmaktadır.

Bizde burada merkezimizde otolog kök hücre nakli (OKHN) yaptığımız bir medulloblastom vakasını sunacağız.

Vaka raporu: 30 yaşında erkek hasta baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma ve bayılma şikayeti ile Mayıs 2020'de nöroloji kliniğine başvurmuş. Yapılan beyin görüntülenmesinde posterior fossada 6x4 cm'lik ventrikül yerleşimli bası semptomlarına yol açan kitlesel lezyon izlenmiş (Kistik Astrositom?Medulloblastom?). Hastaya beyin cerrahi kliniğince ventri-
küloperitoneal şant ve subtotal kitle eksizyonu yapılmış. Biyopsi patoloji sonucu medulloblastom (klasik tip,p53 mutasyonu pozitif) şeklinde rapor-
lanmış. Onkoloji kliniğince kemoterapi önerilmiş, yalnız hasta tedaviyi kabul etmemiş. Ağustos 2020'de hastaya kranial RT (30x180 toplam 5400 cGy) verilmiş, sonrasında ilaçsız takip edilmiş. Haziran 2023'te her iki alt
extremitede ağrı ve güçsüzlük şikayeti olması üzerine çekilen torakolum-
bal MR'da T11-T12 seviyesinde spinal kordu oblitere ederek ekstraspinal
alana uzanan intradural yerleşimli kitle lezyonu (25x19 mm),T10 seviyesin-
de spinal kord içerisinde kraniokaudal uzunluğu 17 mm olan diffüz kont-
rastlanan intraspinal kitle lezyon ve T4 seviyesinde spinal kord içerisinde
en geniş çapı 13 mm olan diffüz kontrastlanan kitle lezyon izlenmiş. Kitle
eksizyonu patoloji sonucu; klasik medulloblastom (non-WNT/non-SHH
grup (grade 4)) olarak raporlanmış. Hastaya 2 kür mini-ICE kemoterapisi
verildikten sonra otolog nakil yapılma kararı alınmış. 2 kür mini-ICE sonra-
sında çekilen görüntülemelerde tama yakın cevap alınması üzerine hastaya
G-CSF ile mobilizasyon yapılmış. Hastaya merkezimizde temozolamid
(2x200mg/m² -6,-5,-4.günlerde), etoposid (100 mg/m² -7,-6,-5,-4,-3,-2.gün-
lerde), tiotepa (300 mg/m² -4,-3,-2.günlerde) protokolü ile Kasım 2023'te
OKHN (6.55x10⁶ /kg hücre) yapıldı. OKHN sonrası 10.günde nötrofil ve
trombosit engraftmanı olan hasta poliklinik kontrolü ile taburcu edildi.

Tartışma ve sonuç: Medulloblastomlu hastaların optimal başlangıç
tedavisi, hem artan kafa içi basıncını hafifletmeye yönelik genel önlem-
leri hem de tümöre yönelik spesifik tedaviyi içerir. Çok sayıda ortak grup
çalışmasının sonuçlarına dayanarak, çoğu hastada tercih edilen yaklaşım,
maksimum güvenli cerrahi rezeksiyon, hem tümör bölgesine hem de
kraniospinal eksene radyasyon tedavisi (RT) ve sistemik kemoterapinin bir
kombinasyonunu içerir.

Medulloblastomlu çocuklarda prognozun iyileşmesine rağmen, tahmini
% 20- 30'unun ilk tedaviyi takiben nüks edeceği tahmin edilmektedir (1).
Nüksler lokal veya yaygın (beyin ve vertebra) olabilir (2,3,4). Çocuklarda
nüks ilk 3 yılda görülürken yetişkinlerde geç nüksler daha sık görülür (5,6).

İlk tedaviden sonra tekrarlayan hastalık durumunda uzun süreli hayatta
kalma olasılığı önemli ölçüde azalır. Yüksek doz kemoterapi sonrası otolog
hematopoietik hücre transplantasyonu küçük serilerde değerlendirilmiş
olup hastaların yaklaşık %20-25'inde hastalısız hayatta kalma süresinin
uzamasıyla sonuçlanmıştır (7). Asmik Gevorgian ve arkadaşları yaptıkları
çalışmanın sonuçlarına göre nüks medulloblastomlu hastalarda nakil
öncesi CR veya PR olan vakalar için otolog kök hücre naklinin uygun bir
seçenek olabileceği belirtilmiştir.

Anahtar kelimeler: medulloblastom, otolog kök hücre nakli

Kaynaklar

- 1) Kadota RP,et al. Dose intensive melphalan and cyclophosphamide with autologo-
us hematopoietic stem cells for recurrent medulloblastoma or germinoma. Pediatr
Blood Cancer 2008; 51:675.
- 2)Taylor RE, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus
radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society
of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3
Study. J Clin Oncol 2003; 21:1581.
- 3) Packer RJ, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adju-
vant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Clin
Oncol 2006; 24:4202.
- 4) Sethi RV,et al. Patterns of failure after proton therapy in medulloblastoma; linear
energy transfer distributions and relative biological effectiveness associations for
relapses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 88:655.
- 5) Friedrich C,et al. Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients
according to the paediatric HIT 2000 protocol: A prospective observational multi-
centre study. Eur J Cancer 2013; 49:893.
- 6) Chan AW,et al. Adult medulloblastoma: Prognostic factors and patterns of relapse.
Neurosurgery 2000; 47:623.
- 7) Dunkel U,et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous
stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblasto-
ma. Neuro Oncol 2010; 12:297.

■ Lenfoma

P-34

Referans Numarası: 52

KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU YAPILAN LENFOMA HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fatma Keklik Karadağ¹, Nur Soyer², Ajda Güneş², Fahri Şahin², Mahmut Töbü², Güray Saydam², Filiz Vural¹

¹İzmir Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş: Otolog kök hücre nakli (OKHN), relaps/refrakter Hodgkin lenfoma (HL) ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanılı hastaların tedavisinde önemli bir terapötik strateji olmaya devam etmektedir.

Amaç: HL ve NHL hastalarında mobilizasyon başarısızlığı için risk faktörle-
rinin belirlenmesi ve toplanan hücre sayısı ile engraftman süresi arasında-
ki ilişkinin varlığını araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada 2015-2022 yılları arasında merkezimizde HL ve NHL
tanısı ile kök hücre mobilizasyonu yapılmış olan hastaların yaş, cinsiyet,
tanı alt tipi, tanı anındaki evre, aldığı tedavi sayısı, mobilizasyonda topla-
nan hücre sayısı, mobilizasyon öncesi ECOG performans skoru ve hastalık
yanıtı, otolog nakil tarihi nötrofil ve trombosit engraftman günü, nakil
sırasında hastanede geçirdiği gün sayısı ve sağ kalım durumu gibi klinik
verileri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: HL (n= 17) ve NHL (n=91) tanılı toplam 108 hastanın %70,4'
ü (n=76) erkek olup hastaların ortalama tanı yaşı 52 (aralık; 19-70) idi.
Mobilizasyonda sadece 1 hastanın ECOG performans skoru 2 iken has-
taların %74,1' inde skor 0; %23,1' inde skor 1 saptandı. NHL hastalarının
tanı alt tiplerinin dağılım sıklığı değerlendirildiğinde diffüz büyük B
hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma, marjinal zon lenfoma, T hücreli
lenfoma ve folliküler lenfoma tanılı hasta sayıları sırasıyla 53, 13, 5, 12 ve
4' dür. Hastaların %66,7' si tanı anında Ann-Arbor Evre-4; %20,4' si Evre-3;
%12' si Evre-2 hastalığa sahipti ve hastaların %31,5' inde B semptomu
vardı. Kemik iliği tutulumu hastaların %66,7' sinde izlenmedi. Kemik iliği
tutulumu olan hastaların tamamına mobilizasyon öncesi kemik iliği kont-
rolü yapılmıştı. Mobilizasyon öncesi hastalar ortalama 2 (2-4) sıra tedavi
almışlardı. Mobilizasyon öncesinde hastaların %75,9' unun hastalık yanıtı
kısmi veya tam yanıtıydı. G-CSF ile mobilize edilen hasta sayısı 11 (%10,1),
kemoterapi+G-CSF ile mobilize edilen hasta sayısı 97 (%89,8). Hastaların
%90,7' sinde ilk mobilizasyonda >2x10⁶/kg CD34+ hücre toplanmıştır.
Toplanan CD34+ hücre sayısı >5x10⁶/kg olan ve <5x10⁶/kg olan has-
talar karşılaştırıldığında tanı anındaki evre, kemik iliği tutulumunun olup
olmaması, performans skoru ve yaş arasında ilişki bulunmamıştır ancak
kemoterapi+G-CSF ile mobilize edilen hastalarda toplanan hücre sayısı
daha yüksekti (p=0,04). Nötrofil engraftmanı ortalama 10 (aralık; 8-84) gün;
trombosit engraftmanı ortalama 13 (10-104) gündü. İnfüze edilen hücre
sayısı ile nötrofil ve trombosit engraftman günü arasında ve hastanede
yatış süresi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: HL ve NHL hastalarında kemoterapi+G-CSF ile mobilizasyon yapıldığında toplanan hücre sayısı tek başına G-CSF ile mobilizasyon yapılan hastalara göre daha fazladır (p=0,04). Toplanan hücre sayısı ile engraftman süresi arasında ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: lenfoma, mobilizasyon, kök hücre

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

P-35 Referans Numarası: 54

TALASEMİ MAJÖRDE AZALAN KİMERİZMİN, ERİTROSİT TRANSFÜZYONU İLE ARTTIRILMASI

Davut Albayrak¹, Canan Albayrak²

¹Medicalpark Samsun Hastanesi

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Talasemi majör, allojenik kemik iliği nakli ile tedavi edilebilen nonmalign hastalıklardan biridir. Talasemi majörde, kemik iliği hipersellülerdir ve genişlemiştir. Bu sebeple, primer ve sekonder graft yetmezliği ve erken ve geç talasemik dönüş bu hastalarda karşılaşılan en önemli sorunlar arasındadır. Allojenik kemik iliği naklinde kimerizm düşmesi verici engraftman kaybına kadar ilerleyebilir. Engraftman kaybını önlemek ve hatta geri döndürmek için donör lenfosit infüzyonu (DLİ) belirli bir etkinlikle kullanılabilir. Fakat ağır graft versus host ve kemik iliği aplazisine yol açma riski yüksektir. Bu sebeplerle, nonmalign hastalıklarda DLİ'ye mesafeli yaklaşılmaktadır. Bu nedenle genellikle ikinci nakle ihtiyaç duyulmaktadır. DLİ başarısız olan hastalarda kimerizmi korumak ve artırmak için bugün bilinen başka bir yol yoktur. Biz akraba içi allojenik kemik iliği naklinden sonra kimerizm düşmesi olan iki beta talasemi majör vakasında eritrosit süspansiyonu transfüzyonları ile kimerizmin geri dönebileceğini gösterdik. Burada bu vakaları sunuyoruz.

Vaka 1: Yedi yaşında erkek hasta, tam uyumlu babasından allojenik kemik iliği yapıldı. BuCY4 hazırlık rejimi kullanıldı. Hastanın 1. Ay kimerizmi %22,5 idi. CD34 boost yapıldı, ancak fayda görmedi. 2. Ay kimerizmi %18,6 geldi. 1 DLİ (CD 3 5*107/kg) yapıldı. 3. Ay %8,4, 4. ay %2,4 ve 1. Yılda %1,2 oldu. Hastaya babadan 2. Allojenik kemik iliği nakli planlandı. Hazırlık rejimi öncesi hasta hipertransfüzyona alındı ve Hemoglobin dip değeri 13 g/dl üstünde tutuldu. 2. nakil hazırlık rejimi ATG frezenius 15 mg/kg -13,-12-11; siklofosamid 50 mg/kg -10,-11; fludarabin 30 mg/m2 10 - 5; busulfan 4*0,8 mg/kg -8-4; thiotepa 2*5 mg/m2 -3; periferik kök hücre CD34: 9*10⁶/kg verildi. İmmüsuppression olarak siklosporin+Mtx verildi. 2. Nakil hazırlık rejimi öncesi alınan alıcı örneğinden çalışılan verici kimerizm %17,4 olarak geldi. Hastanın 2. nakil 1. Ay donör kimerizmi %95 idi. İkinci yıl kimerizm %97 dir. Hasta takiptedir. Bu hastada 2. Nakil öncesi hipertansiyon ile kimerizm artması tesadüfen öğrendiğimiz bir bulgu idi. Takip süresi 5 yıl olup, transfüzyon ihtiyacı yoktur.

Vaka 2: Üç yaşında talasemi majör tanılı kız hastaya kardeşinde allojenik kemik iliği yapıldı. Hasta BUCY4 hazırlık rejimi aldı. 1 aydaki kimerizmi %99 idi. 3. Ayda kimerizm %87 olarak ölçüldü ve siklosporin kesildi. İmmüsupressif kesilmesinden bir ay sonrasında ise donör kimerizmi %76 idi. 3 DLİ yapıldı (CD 3 1,2*106/kg, 1,4 x107/kg and 4x107/kg) . 9. Ayda yapılan 3. DLİ işleminden sonra kimerizm %69'a düştü. Ailenin isteği ile DLİ kesildi. Üç ay sonra kimerizm düşmesi devam ettiği için aileye ilk vakamızdaki, hipertransfüzyon sonrası kimerizm artmasını sağladığımız tecrübemizi anlattık ve hipertransfüzyon için onamını aldık. Hastaya taban hemoglobin dip değeri 13 üstünde tutacak şekilde, hastanın nakil öncesi transfüzyon ihtiyacı ile uyumlu şekilde üç hafta aralıkla üç transfüzyon yaptık. Son transfüzyondan 50 gün sonra ve 4 ay sonraki kimerizm düzeyleri %99 donör olarak geldi. Hasta 3 yıldır transfüzyonsuz takip edilmektedir.

Sonuç olarak; iki vakadaki gözlemimize dayanarak, hipertransfüzyonun talasemi allogeneik naklinde sık karşılaşılan kimerizm kaybını ve talasemik dönüşü önlemede önemli bir uygulama olabilir. Kimerizmin tamamen azalması zaten transfüzyon ihtiyacı doğuracağından erken başlanan hipertransfüzyon ile yan etki görmeden yarar elde etmek mümkün olabilir kanaatindeyiz. Hipertransfüzyon ile hiperaktif olan kemik iliğinin baskılanması yoluyla allogeneik donör kemik iliğinin üstünlük kurmasına fırsat verdiğimizizi düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: talasemi, kemikiliği nakli, kimerizm, donör lenfosit infüzyonu, transfüzyon

Kaynaklar

1-Frugnoti I, Cappelli B, Chiesa R, Biral E, et al. Escalating doses of donor lymphocytes for incipient graft rejection following SCT for thalassemia. Bone Marrow Transplant. 2010 Jun;45(6):1047-51

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-36 Referans Numarası: 140

ALLOGENEİK KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONUNDA ERKEN KOMPLİKASYONLAR VE ERKEN MORTALİTE ÜZERİNE CONUT VE NRI SKORUNUN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülkan Özkan¹, Arif Ataberk Büyükyatıkçı², Suna Avcı³, Sinem Serin⁴, Tarık Ercan¹, Hasan Atilla Özkan¹

¹Bahçeşehir Üniversitesi Medicalpark Göztepe Hastanesi, Hematoloji Kliniği

²Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi

³İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı

⁴Göztepe Medicalpark Hastanesi

Giriş: Allogeneik kök hücre nakli birçok malign ve benign hastalık için tek kurtarıcı tedavi yöntemidir. Donör ve alıcı ile ilgili birçok faktör nakil sonucunu etkilemektedir. Kök hücre alıcılarının nakil öncesi beslenme indeksi ile değerlendirmesinin erken nakil komplikasyonları, genel sağkalım ve graft versus host hastalığı gelişimi ile ilişkili olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur. Bu çalışmada kök hücre alıcılarının farklı 2 hesaplama yöntemi ile beslenme indeksi değerlendirmelerinin yapılması ve bunların erken nakil komplikasyonları ve erken mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metot: Bahçeşehir Üniversitesi Göztepe Medicalpark Hastanesi erişkin kemik iliği nakil ünitesinde 1 Ekim 2022 ile 31 Ocak 2024 tarihleri arasında allogeneik hematopoetik kök hücre nakli uygulanan tüm hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Toplam 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait veriler retrospektif olarak hasta kayıtlarından ve dosya sisteminden elde edildi. CONUT puanı, serum albümini (0, 2, 4, 6), toplam kolesterol konsantrasyonu ve lenfosit sayısına (her biri için 0, 1, 2, 3) dayanan ve normal, hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılan puanların toplamı olarak hesaplandı. 0-1, 2-4, 5-8 ve 9-12 puanları için sırasıyla normal, hafif, orta veya şiddetli beslenme eksikliği olarak sınıflandırıldı. NRI : (1,519 x serum albümin) + (41,7 x mevcut BW/IBW) formülü ile hesaplandı. Bu çalışma için IBW hesaplamaları Lorenz formülü, cm cinsinden boy bilgisi, kadınlar için IBW = boy - 100 - (boy - 150)/2,5; erkekler için IBW = boy - 100 - (boy - 150)/4 kullanılarak yapılmıştır. NRI için kesme değeri 102,15'tir ve ROC eğrisi analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Hastalar hesaplanan kesme değeri kullanılarak yüksek NRI grubu (NRI > 102) ve düşük NRI grubu (NRI < 102) olarak ayrılmıştır. Hastalık riskini kategorize etmek için Armand ve arkadaşları tarafından önerilen revize edilmiş hastalık risk skoru kullanılmıştır. Skorlama için Sorror ve arkadaşları tarafından önerilen Hematopoetik Hücre Nakline Özgü Komorbidite İndeksi (HCT-Cl) kullanılmıştır.

Bulgular: Ortanca takip süresi 270 gün olan toplam 29 hasta (8 kadın, 21 erkek) çalışmaya dahil edildi. 29 hastanın 5'i kaybedildi. Düşük NRI grubu ve yüksek NRI grubu sırasıyla 9 ve 20 hasta içermektedir. Tablo 1 de hastaların NRI skoruna göre demografik verileri mevcuttur. NRI düşük ve yüksek hasta grupları arasında demografik olarak istatistiksel fark yoktur. CONUT skorlarına göre hasta verileri Tablo2' de özetlenmiştir. NRI grupları ve CONUT grupları kendi içinde değerlendirildiğinde erken nakil komplikasyonları açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Düşük NRI grubuna sahip hastaların genel sağkalımı yüksek NRI grubu hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edildi (p=0,021) (şekil 1) . Fakat CONUT grupları arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,719)

Sonuç: Beslenme durumunun allogeneik kök hücre nakli komplikasyonlarını, genel sağkalımı, GVHD ve relaps ile ilişkisini ile irdeleyen literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Mevcut çalışmamızda iki farklı beslenme değerlendirme skorlaması ile erken komplikasyon ve ölüm arasında ilişki incelenmiş ve sadece düşük NRI grubunda olan hastaların genel sağkalımının anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular pretransplant NRI değerlendirmesinin genel sağkalım için bir prediktör olabileceğini göstermiştir. Çalışmamızın kısıtlı sayıda hasta içermesi ve hasta takip süresinin kısa olması nedeniyle daha fazla hasta sayısı içeren, prospektif ve uzun dönem takip sonuçlarının da değerlendirildiği çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Anahtar kelimeler: allogeneik kemik iliği nakli, beslenme indeksi, CONUT, NRI

CONUT skoru verileri

Tablo 2: CONUT skoruna göre hastaların demografik verileri

	Düşük CONUT n=3		Orta CONUT n=21		CONUT Yüksek n=5		P
	n	%	n	%	n	%	
Yaş, yıl							0.9
≤45	1	33,33	11	52,38	2	40	
>45	2	66,67	10	47,62	3	60	
Cinsiyet							0.6
Kadın	1	33,33	6	28,57	1	20	
Erkek	2	66,67	15	71,43	4	80	
Hastalık							0.1
AML	0	0	14	66,67	3	60	
ALL	2	66,67	2	9,52	1	20	
MDS	0	0	1	4,76	1	20	
NHL	0	0	1	4,76	0	0	
HL	0	0	1	4,76	0	0	
Diğer	1	33,33	2	9,52	0	0	
DRİ							0.92
Düşük	0	0	3	14,29	1	20	
Orta	3	100	10	47,62	1	20	
Yüksek	0	0	7	33,33	3	60	
Very High	0	0	1	4,76	0	0	
Akraba Donör							0.72
Evvet	3	100	14	66,67	4	80	
Hayır	0	0	7	33,33	1	20	
HLA							0.02
Match	3	100	14	66,67	1	20	
Mismatch	0	0	2	9,52	1	20	
Haploidentik	0	0	5	23,81	3	60	
HCT-CI							0.87
0	2	66,67	14	66,67	3	60	
1 & 2	1	33,33	5	23,81	2	40	
≥3	0	0	2	9,52	0	0	
HSCT öyküsü							0.16
hayır	3	100	19	90,48	4	80	
Otolog	0	0	2	9,52	0	0	
Allogeneik	0	0	0	0	1	20	
TBI							0.58
Evvet	2	66,67	12	57,14	4	80	
Hayır	1	33,33	9	42,86	1	20	
Kan grubu							0.87
Uyumlu	1	33,33	10	47,62	2	40	
Minor Mismatch	2	66,67	9	42,86	3	60	
Major Mismatch	0	0	1	4,76	0	0	
Bidirectional M.	0	0	1	4,76	0	0	
Nakil öncesi hastalık durumu							0.89
PR	0	0	1	4,76	0	0	
CR	3	100	18	85,71	5	100	
Progressive	0	0	2	9,52	0	0	
Ölüm							0.5
Evvet	0	0	4	19,05	1	20	
Hayır	3	100	17	80,95	4	80	

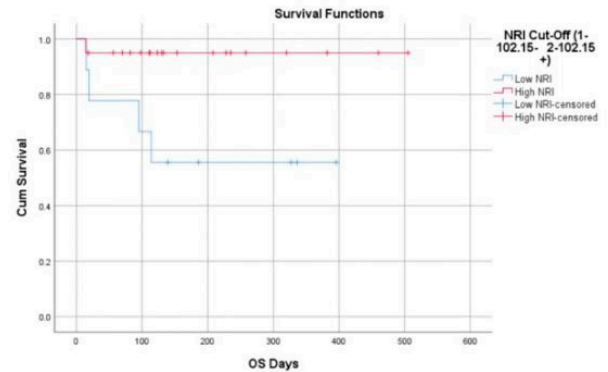
NRI skoru verileri

Tablo 1: NRI skoruna göre hastaların demografik verileri

	Düşük NRI Grup n=9		Yüksek NRI Grup n=20		P
	n	%	n	%	
Yaş, yıl					0.7
≤45	5	55,5	9	45	
>45	4	44,5	11	55	
Cinsiyet					0.64
Kadın	3	33,3	5	25	
Erkek	6	66,7	15	75	
Hastalık					0.37
AML	4	44,5	13	65	
ALL	0	0	5	25	
MDS	1	11,1	1	5	
NHL	1	11,1	0	0	
HL	1	11,1	0	0	
Diğer	2	22,2	1	5	
DRİ					0.78
Düşük	1	11,2	3	15	
Orta	4	44,4	10	50	
Yüksek	4	44,4	6	30	
Çok yüksek	0	0	1	5	
Akraba Donör					0.67
Evvet	6	66,7	15	75	
Hayır	3	33,3	5	25	
HLA					0.68
Match	6	66,7	12	60	
Mismatch	1	11,1	2	10	
Haploidentical	2	22,2	6	30	
HCT-CI					0.86
0	6	66,7	13	65	
1 & 2	2	22,2	6	30	
≥3	1	11,1	1	5	
Daha önce HSCT					0.49
Hayır	7	77,8	19	95	
Otolog	2	22,2	0	0	
Allogeneik	0	0	1	5	
TBI					0.69
Evvet	5	55,6	13	65	
Hayır	4	44,4	7	35	

Kan grubu					0.25
Uyumlu	5	55,6	8	40	
Minor uyumsuz	4	44,4	10	50	
Major uyumsuz	0	0	1	5	
Çift yönlü uyumsuz	0	0	1	5	
Nakil öncesi hastalık durumu					0.23
PR	1	11,1	0	0	
CR	7	77,8	19	95	
Progresif	1	11,1	1	5	
Ölüm					0.22
Evvet	4	44,4	1	5	
Hayır	5	55,6	19	95	

Şekil1: NRI skoruna göre sağkalım analizi



■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-37

Referans Numarası: 141

OTOLOG KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU SONUCU VE KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE CONUT SKORUNUN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülkan Özkan¹, Suna Avcı³, M. Adeb Abbbara Abbbara², Zainulabdeen Al Saadi², Safa Çağlar Gül², Hasan Atilla Özkan¹

¹Bahçeşehir Üniversitesi Medicalpark Hastanesi, Hematoloji Kliniği

²Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi

³Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Geriatri Bilim Dalı

Giriş: Ototolog kemik iliği transplantasyonu (OKIT) malign ve benign hematolojik ve non-hematolojik hastalık için uygulanan bir tedavi yöntemidir. Beslenme durumu skorunun (Controlling Nutrition Status, CONUT) kontrol edilmesi de dahil olmak üzere birçok beslenme göstergesi, bir hastanın beslenme durumunu değerlendirmek için kullanılabilir ve birçok malign hastalığın prognozu için güvenilir öngörücüleri olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada OKIT sürecinde gelişen komplikasyonlar, engraftman süreleri ve sağkalım ile CONUT skorunun ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Metod: Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Medicalpark Hastanesi erişkin kemik iliği nakil ünitesinde Ekim 2022 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında OKIT olan toplam 40 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların pretransplant CONUT skorları retrospektif olarak toplanıp analiz edildi. CONUT puanı, serum albümini (0, 2, 4, 6), toplam kolesterol konsantrasyonu ve lenfosit sayısına (her biri için 0, 1, 2, 3) dayanan ve normal, hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılan puanların toplamıdır. 0-1, 2-4, 5-8 ve 9-12 puanları için sırasıyla normal, hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırıldı. Her gruptaki hastaların CONUT skoru HCT-CI skoru ile, karnofsky skoru ile, engraftman süreleri ile, nakil sonrası gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

Bulgular: Median takip süresi 10,5 ay (Ort ± ss: 14,70±12,70) ve median yaşı 61 (Ort ± ss: 59,45±8,35) olan toplam 40 hasta (%60 erkek) değerlendirildi. Hastaların %85'i multipl myelom (n=34), %10'u Non-hodgkin lenfoma (n=4) ve %5'i Hodgkin lenfoma (n=2) tanılı idi. Hastaların %67,5'inde (n=27) herhangi bir düzeyde beslenme durumu bozukluğu mevcuttu (CONUT ≥2). HCT-CI skoru, infüze edilen kök hücre miktarı ve nakil öncesi hastalık durumu açısından CONUT (normal-orta ağır) grupları arasında fark yoktu. Engraftman süreleri, primer veya sekonder engraftman başarısızlığı, enfeksiyon sıklığı, mukozit ve relaps açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Ölüm olmadığı için sağkalım üzerine etkisi incelenemedi.

Sonuç: Bu çalışmamızda OKIT sonrası gelişebilecek komplikasyonları, nüksü ve sağkalımı ön görmede CONUT skorunun etkili olmadığı gösterildi. Multipl myelom, diffüz büyük B hücreli lenfoma vb birçok hematolojik hastalıkta CONUT skorunun prognostik önemi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada hastaların çoğunda orta ve ağır beslenme bozukluğunun olması, izlem süresinin kısa olması ve hasta sayısının kısıtlı olması CONUT skorunun prognostik belirteç olmadığını göstermiş olabilir. Bu bulguların diğer nutrisyon değerlendirme skorlarının birlikte kullanıldığı çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: CONUT skoru, otolog kök hücre nakli

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-38

Referans Numarası: 142

ALLOGENEİK KÖK HÜCRE ALICILARINDA MUCOSAMİNE KULLANIMININ MUKOZİT ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuğba Çakı Ağyol¹, Gülkan Özkan², Arif Ataberk Büyükyatıkcı³, Ada Uruşak³, Sinem Serin¹, Tarkan Ercan¹, Hasan Atilla Özkan¹

¹Göztepe Medicalpark Hastanesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

²Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Göztepe Medicalpark Hastanesi, hematoloji Kliniği

³Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi

⁴Göztepe Medicalpark Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Giriş: Allogeneik kök hücre nakli alıcılarında yüksek doz hazırlama rejimi ile %75 oranında mukozit görülebilmektedir. Mukozit bu hasta grubunda önemli bir morbidite nedenidir. Bu çalışmada merkezimizde allogeneik

kök hücre nakli alıcılarında Mucosamin kullanımının mukozit sıklığı ve derecesi üzerine etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Metot: Bahçeşehir Üniversitesi Göztepe Medicalpark Hastanesi erişkin kemik iliği nakil ünitesinde 1 Ekim 2022 ile 31 Ocak 2024 tarihleri arasında allogeneik hematopoetik kök hücre nakli uygulanan tüm hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Tüm hasta bilgilerine retrospektif olarak dosya kayıtlarından ulaşıldı. Tüm hastalar hazırlık rejimi ile birlikte antibakteriyel ve antifungal gargara ve karadut şurubu ile mukozit profilaksisi almıştı. Temmuz 2023 tarihinden itibaren tüm hastalara ek olarak mucosamin gargara ve sprey profilaksisi de eklenmişti. Mucosamine eklenen ve eklenmeyen iki hasta grubu arasında mukozit sıklığı ve derecesi karşılaştırıldı. P değeri 0.05 altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 29 hastanın %62'si TBI uygulanan hastalardan oluşmaktaydı. Hastalar TBI alan ve almayan iki grup olarak değerlendirildi. İki grup arasında demografik bulgular ve mukozit sıklığı açısından istatistiksel anlamlı bulgu tespit edilmedi (Tablo 1). Mukozit sıklığı tüm hasta grubunda %31, Mucosamin eklenen hasta grubunda %28 ve eklenmeyen hasta grubunda %33 bulundu. Grade 2-3 mukozit sıklığı ise mucosamin eklenen hasta grubunda %18 iken mucosamin kullanılmamış hasta grubunda %33 olduğu tespit edildi (p=0.41)

Sonuç: Allogeneik kök hücre nakli alıcılarında mukozit önemli bir morbidite nedeni olup çalışmamızda mukozit sıklığı literatüre göre düşük oranda tespit edilmiştir. TBI alan hasta grubunda oransal olarak sık mukozit görülmesine rağmen istatistiksel anlama ulaşmaması çalışmamızın hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanında mucosamin kullanımı ile grade 2-3 mukozit sıklığında oransal olarak belirgin azalma tespit edilmiştir fakat istatistiksel olarak anlamlı orana ulaşmaması yine hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızın daha fazla hasta sayısı içeren prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Mucosamine, mukozit, allogeneik kök hücre nakli

Demografik veriler

Tablo1: Hastaların demografik verileri

	TBI + Group n=18		TBI - Group n=11		P
	n	%	n	%	
Yaş					0.6
≤45	8	44,4	6	54,5	
>45	10	55,6	5	45,5	
Cinsiyet					0.97
Kadın	5	27,8	3	27,3	
Erkek	13	72,2	8	72,7	
Hastalık					0.59
AML	13	72,2	4	36,4	
ALL	3	16,7	2	18,2	
MDS	1	5,6	1	9,1	
NHL	0	0	1	9,1	
HL	0	0	1	9,1	
Diğer	1	5,6	2	18,2	
Mukozit					0.25
Evet	7	38,9	2	18,2	
Hayır	11	61,1	9	81,8	
Mucosamin					0.36
Evet	8	44,4	3	27,3	
Hayır	10	55,6	8	72,7	
Akraba Donör					0.41
Evet	14	77,8	7	63,6	
Hayır	4	22,2	4	36,4	
HLA					0.73
Match	12	66,7	6	54,5	
Mismatch	1	5,6	2	18,2	
Haploidentik	5	27,8	3	27,3	

Mucosamine- mukozit ilişkisi

Tablo 2: Mucosamine kullanımı ile mukozit ilişkisi

	Mucosamin + Group n=11		Mucosamin - Group n=18		P
	n	%	n	%	
Mukozit					0.73
Evet	3	27,3	6	33,3	
Hayır	8	72,7	12	66,7	
Mukozit Grade					0.41
Mukozit yok	8	72,7	12	66,7	
Grade 1	1	9,1	0	0	
Grade 2	1	9,1	1	5,6	
Grade 3	1	9,1	5	27,8	

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-39

Referans Numarası: 55

SANKO ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİLİ: İLK YIL RAPORU

Salih Sertaç Durusoy¹, Mehmet Yılmaz¹, Ömer Aydın Yıldırım¹

¹Sanko Üniversitesi Hastanesi

Giriş: Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), malign yada bening birçok hematolojik hastalıkta tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde de son dönemde HKHN yapan merkez sayıları artmaktadır. Bizde yeni açılan bir HKHN merkezinin 1 yıllık nakil verilerini paylaşmak istedik.

Yöntem: Sanko Üniversitesi Hastanesinde 01 Ocak 2023 -31.12.2023 tarihleri arasında yapılan kemik iliği nakil hastalarının dosyaları geriye dönük incelenerek gerekli veriler elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 26 hasta (16 K, 10 E) dahil edildi. Ototolog nakil yapılan 23 hastada medyan yaş ; 56 (42-70), allojenik nakil yapılan 3 hastada medyan yaş ; 56 (42-70), idi. Ototolog nakil yapılan hasta sayısı 23 olup, 18 hasta Multiple myelom, 2 DBBHL, 1 Burkitt Lenfoma, 1 Mantle Cell Lenfoma, 1 Hodgkin lenfoma idi. Allojenik nakil yapılan 3 hasta, 2 AML ve 1 ALL hastası idi. Ototolog nakilde melfelan (140-200) 18 hastada, Mito/mel 4 hastada, Be-EAM 1 hastada hazırlık rejimi olarak kullanıldı. Allojenik nakilde BuCyC 2 hasta ve TreFlu 1 hastada hazırlama rejimi olarak kullanıldı. Ototolog nakil için verilen ortalama kök hücre sayısı 6,22x 10⁶ CD 34/kg idi. Allojenik nakil için verilen kök hücre sayısı 6,5x10⁶ CD 34/kg idi. Ototolog nakillerde nötrofil ve trombosit engraftmanları sırası ile 11. (10-14) gün ve 12. (10-14) gün idi. Allojenik nakillerde nötrofil ve trombosit engraftmanları sırası ile 15. (12-16) gün ve 15. (12-16) gün idi. Kök hücre infüzyonu otolog grupta medyan 1 (18 hasta 1 gün, 5 hasta 2 gün) günde yapıldı. Hastaların hastanede yatış süresi otolog grupta 19 gün (15-40), allojenik grupta 31 (28-33) gün idi. Febril nötropeni otolog grupta 15 hastada, allojenik grupta 3 hastada izlendi. Fungal enfeksiyonun her iki grupta da izlenmedi. CMV enfeksiyonu otolog grupta 1 hastada, allojenik grupta 1 hastada izlendi. Akut ve kronik GVHD görülmedi. Nakil öncesi PPD 10 mm olarak saptanan 5 hasta (5 MM) INH profilaksisi aldı. Covid 19 enfeksiyonu 2 otolog ve 1 allojenik nakil için yatırılan hastada nakil öncesi hazırlık sürecinde izlendi. İlk 100 gün TRM izlenmedi (0/26 hasta) olarak izlendi. r/r DBBHL tanılı 1 hasta okit +60 da progresse hastalık sonrası CART tedavi sürecinde ex oldu. İlk 100 gün mortalite %4 olarak izlendi.

Tartışma: Çalışmadaki az sayıda hasta ve kısıtlı takip süresi ile beraber, ilk 100 gün TRM ve mortalitenin düşük olması, febril nötropeni, fungal enfeksiyon gibi enfeksiyon nedenli ölümlerin görülmemesi gelecek adına umut vermektedir.

Anahtar kelimeler: HKHN, Ototolog, Allojenik

Tablo 1: Hastaların Temel Karakteristikleri

	Ototolog	Allojenik
n	23	3
Yaş (medyan,aralık)	56 (42-70)	42 (31-51)
Cinsiyet (K/E)	14/9	2/1
Tanı (MM, NHL, HL, AML, ALL)	18/4/1/0/0	0/0/0/2/1
Nakil endikasyonu ; Relaps	4/19	0/3
Hastalık/Primer Konsolidasyon		
Hazırlama rejimi (MEL, Mtx/mel, Be-EAM, BuCyC, TreFlu)	18/4/1/0/0	0/0/0/2/1
Kök hücre sayısı (x10 ⁶ CD 34/kg)	6,22 (3-10)	6,5 (6,5)
Nötrofil Engraftman Zamanı (medyan/aralık) (gün)	11 (10-14)	15 (12-16)
Trombosit Engraftman Zamanı (medyan/aralık) (gün)	12 (10-14)	15 (12-16)
Kök hücre infüzyon gün sayısı 1/2 (gün)	18/5	3/0
Yatış süresi medyan/aralık (gün)	19 (15-40)	31 (28-33)
Febril Nötropeni	15/23	3/3
Fungal Enfeksiyon	0/23	0/3
CMV enfeksiyonu	1/23	1/3
Akut GVHD	0/23	0/3
Kronik GVHD	0/23	0/3
PPD pozitif (INH profilaksi)	5/23	0/3
Covid 19 Enfeksiyonu	2/23	1/3
+100 gün TRM	0/23	0/3
+100 gün mortalite	1/23	0/3

■ Kök Hücre Kaynağı

P-40

Referans Numarası: 57

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLERDE HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKİLİ SONRASI SIKLOFOSFAMİD UYGULAMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gürkan Dikme¹, Ceyhan Bozkurt^{2,4}, Gizem Zengin Ersoy³, Başak Adaklı Aksoy³, Melek Erdem³, Funda Çipe³, Tunç Fişgin³

¹Istanbul Aydın Üniversitesi Medical Park Florya Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü

²Medical Park Bahçelievler Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Ve Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

³Altınbaş Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Ve Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

⁴İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi

⁵Altınbaş Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi Çocuk Alerji-immünoloji Ve Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

Giriş: Primer immün yetmezliklerin (PİY) büyük bir grubunda, HLA tam uyumlu donörler ile hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) tek tedavi yöntemidir. Ancak tam uyumlu aile içi ve akraba dışı donör olmayan veya klinik durumu nedeniyle akraba dışı donör tarama sürecini bekleyemeycek hastalara haploidentik HKHN yapılmak zorunda kalmaktadır. Haploidentik HKHN'de yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan allo-reaktif T lenfositlerin azaltılması için manipüle edilmemiş haploidentik HKHN sonrası siklofosfamid uygulaması (haplo-PTCy) benign ve malign birçok hematolojik hastalıkta etkinliği gösterilmiş, ucuz ve pratik bir seçenektir. Çalışmamızda PİY tanısı ile haplo-PTCy uygulanmış hastalarımız retrospektif olarak değerlendirmiştir.

Hastalar ve Metod: Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi Bahçelievler Medicalpark Hastanesi Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde haziran 2015-haziran 2021 tarihleri arasında PİY tanısı ile haplo-PTCy uygulanan 23 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 14'ü (% 60) erkek, 9'u (%40) kızdı. Ortalama tanı yaşı 15,7 ± 31,9 ay, ortalama transplantasyon yaşı 20,9 ± 33,4 aydı. Hastaların 14'ü (% 60) ağır kombine immün yetmezlik, diğerleri Chediak-Higashi sendromu (2), Wiscot-Aldrich sendromu (2), kombine immün yetmezlik (1), Griscelli sendromu (1), Kostman sendromu (1), pürin nükleozid fosforilaz eksikliği (1) ve primer hemofagositik sendrom (1) tanısı almışlardı. Hazırlık rejimleri, EBMT/ESID primer immün yetmezlikler için HKHN kılavuzu temel alınarak oluşturuldu. Nakil öncesinde ciddi enfeksiyon nedeniyle genel durumu iyi olmayan 6 hastaya hazırlık rejimi uygulanamadı. Donör kaynağı 17 hastada baba, 6 hastada anneydi. Kök hücre kaynağı 19 hastada kemik iliği ve periferik kan, 4 hastada periferik kandi. Ortalama CD34+ kök hücre sayısı 14,6 ± 4,4 x 10⁶ /mm³'ü (Min-Max= 5,3 - 20,3 x 10⁶). Tüm hastalara GvHD profilaksisi başlanırken, siklofosfamid +3 ve +4. günlerde 50 mg/kg/gün dozunda, mesna ile birlikte uygulandı.

Bulgular: Hastaların % 87'sinde (20/23) engraftman sağlandı. Ortalama nötrofil engraftman süresi 13,5 ± 2,2 gün, ortalama trombosit engraftman süresi 20,2 ± 9,4 gündü. İki hasta, nakil sonrası +10. ve +15.günlerde kaybedildiği için engraftman açısından değerlendirilemedi. Haploidentik HKHN sonrası siklofosfamid uygulanmış 23 PİY tanılı hastanın 15'i, tam kimerik olarak sağlıklı ve hayatta izlenmektedir. Genel sağkalım % 65,2 saptandı. Mortalitenin sebepleri enfeksiyon (% 62,5) ve ağır GvHD 'idi (% 37,5). Nakil öncesi ciddi enfeksiyon varlığının sağ kalım süresi üzerine anlamlı (p <0.05) olumsuz etkisi görüldü. Hastaların sekizinde (%35) grade ≥ II akut GvHD gelişti. Bu hastalardan 5 tanesi steroid dirençliydi. Birinde cilt, birinde ise cilt ve GIS tutulumlu olmak üzere iki hastada kronik GvHD gelişti. On beş hastada (%65) CMV antijenemisi, iki (% 8) hastada BK virüs hemorajik sistiti, 7 (% 30) hastada BCG-itis gelişti. BCG-itis gelişen üç hastaya cerrahi olarak aksiller lenf nodu rezeksiyonu yapılması gerekti.

Sonuç: Günümüzde haploidentik HKHN, allo-reaktif T lenfositlerin azaltılması için geliştirilen in vivo ve in vitro metotlar ile giderek artan sıklıkta tercih edilen bir HKHN yöntemi haline gelmiştir. Manipüle edilmemiş haploidentik HKHN sonrası siklofosfamid uygulaması, zorunlu olarak haploidentik HKHN yapılması gereken PİY hastalarının takip edildiği merkezlerde basit, maliyet-etkin ve başarılı bir HKHN seçeneği olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Primer İmmün Yetmezlik, Haploidentik, Siklofosfamid

Kaynaklar

1. Lankester AC et al. Hematopoietic cell transplantation in severe combined immunodeficiency: The SCETIDE 2006-2014 European cohort. J Allergy Clin Immunol. 2022 May;149(5):1744-1754.
2. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? J Allergy Clin Immunol. 2010;126:602-610.

3. Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCRalphabeta and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1955-1962.
4. Fernandes JF, Nichele S, Arcuri LJ, Ribeiro L, Zamperlini-Netto G et al. Outcomes after Haploidentical Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Patients with Primary Immunodeficiency Diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020 Oct;26(10):1923-1929

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-41 Referans Numarası: 59

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKİL SONRASI HEMORAJİK SİSTİT İNSİDANSI VE TEDAVİSİ TEK MERKEZ DENEYİMİ

Duygu Nurdan Avcı¹, Mehmet Vehbi Kayra², Yusuf Ziya Demiroğlu³, Mahmut Yeral¹

¹Başkent Üniversitesi Adana Dr Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi Hematoloji

²Başkent Üniversitesi Adana Dr Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi Üroloji

³Başkent Üniversitesi Adana Dr Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları

Giriş: Hemorajik sistit (HS), allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonunun (AHKHT) sık görülen bir komplikasyondur. Görülme sıklığı %7 ila %68 civarındadır. Ciddi morbiditeye, hastaneye yatış süresinin uzamasına neden olur. Ayrıca HS'li hastalar için önerilmiş standart bir tedavi bulunmamaktadır. Bu nedenle HS gelişmeden önce önleme ve özellikle klinik açıdan uyanık olmak son derece önemlidir. Bu çalışma HS'nin risk faktörlerini ve bunun hasta sağkalımı üzerindeki etkisini analiz etmeyi amaçladı.

Amaç: Merkezimizde allojenik kök hücre nakili yapılan ve hemorajik sistit gelişen hastaların demografik özellikleri, risk faktörlerini ve akılcı tedavi seçeneklerini tanımlayarak bu hastaların yönetimine katkı sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tek merkezli, retrospektif, kesitsel bir kayıt çalışmasıdır. Ocak 2013 – Ocak 2023 tarihleri arasında allogeneik kök hücre nakili yapılan ve hemorajik sistit gelişen hastalar dahil edilmiştir.

Verilerin Toplanması ve Saklanması: Başkent Üniversitesi Adana Kemik İliği Nakli Merkezinde tüm verilere hastane bilgi yönetim sistemi (Nucleus, Monad v11, Ankara, Türkiye) aracılığıyla ulaşıldı.

Bulgular: Ocak 2013 ve Ocak 2023 tarihleri arasında allogeneik kök hücre nakili yapılan 577 hasta dahil edildi. 42 (%7,3) hastada hemorajik sistit gelişti. Hastaların 33'ü (%75) erkekti. Tanı dağılımları akut lösemi %45,3 (19), orak hücreli anemi (OHA) %23,8 (10), aplastik anemi %2,4 (1), lenfoma %9,6 (4), myelofibrozis %7,2 (3) ve multiple myelom %2,4 (1) idi. 16'sına (%38,1) haploidentik nakil, 4 tanesine akraba dışı tam uyumlu vericeden AHKHT uygulandı. 2. Nakil olan hasta sayısı 7 (%16,3) idi. Nakil sonrası ortalama HS gelişme süresi 43,5 gündü. Ulusal Kanser Enstitüsü Olumsuz Olaylara İlişkin Ortak Terminoloji Kriterlerine (NCI CTCAE) göre HS evrelemesi yapıldı. 29 hasta (%69,1) evre I, 8 hasta (%19,1) evre II, 2 (%4,8) hasta evre III, 3 hasta (%7,2) evre IV'ü. Evre I-II hastaların hastanede yatış süreleri ortalama 6 gün iken, evre III-IV hastaların yatış süreleri 20 gün üzerindeydi ve tekrarlayan yatışları mevcuttu. Etyolojik nedenler değerlendirildiğinde 18 hastada CMV enfeksiyonu, 32 (%76,2) hastada BK virüs, 10 hastada CMV ve BK virüs birlikteliği mevcuttu. 2 hastada RT öyküsü vardı. Hazırlama rejiminde posttransplant siklofosfomid kullanılan hasta sayısı 25 (%59,1) idi. Bu hastaların tümüne üromiteksan profilaksisi uygulandı. Tüm hastalar yatırıldı, günlük ağrı skalasıyla takip edildi, hidrasyon ve siproflaksasin tedavileri uygulandı. 14 (%33) hastaya gansiklovir, 1 hastaya CMV spesifik T hücresi uygulandı. Mesane irrigasyon ihtiyacı olan hasta sayısı 10 (%23,8) idi. Kanama kontrolü sağlanamayan 2 hastaya mesaneye endoskopik lazer koagülasyon, bir hastaya vezikal arter embolizasyonu uygulandı. İleri evre HS' de semptom kontrol ve tedavi yanıt güçlüğü yaşanırken erken evre HS tam yanıt oranı %100 idi.

Tartışma: HS AHKHT sonrasında gelişen ve yönetimi güç komplikasyonlardan biridir. Üroloji, Enfeksiyon ve Hematoloji ekibiyle multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. HS'yi önlemeye yönelik standart bir profilaksi yöntemi ve tedavisi bulunmamaktadır. Erkek cinsiyet, haploidentik donör, miyeloablatif hazırlama rejimi, CMV reaktivasyonunun BKV-HS için potansiyel risk faktörleri olduğunu kendi çalışmamızda tesbit ettik. Riskli hasta gruplarını belirlemek, profilaksi tedavilerini planlamak ve takip kriterlerini belirleyebilmek için daha standart yaklaşımların olması gerektiği kanısındayız.

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

Kaynaklar

1. Raup VT, Potretzke AM, Manley BJ, Brockman JA, Bhayani SB. Hemorrhagic cystitis requiring bladder irrigation is associated with poor mortality in hospitalized stem cell transplant patients. *Int Braz J Urol* 2015;41 (6):1126-1131.
2. Jandial A, Mishra K, Sandal R, Kant Sahu K. Management of BK virus-associated haemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Ther Adv Infect Dis* 2021;8:2049936121991377
3. Toren PJ, Norman RW. Cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis successfully treated with pentosanpolysulphate. *J Urol* 2005; 173:103.
4. Han Y, Wu D, Sun A, et al. Selective embolization of the internal iliac arteries for the treatment of severe hemorrhagic cystitis following hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:881.
5. Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation. Atkinson K, Editör. Cambridge University Press, Cambridge, 2000

■ Multipl Myelom

P-42 Referans Numarası: 8

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NÜKSTE MİYELOMATÖZ PLEVRAL EFÜZYON

Derya Koyun¹, Meral Bektaş¹

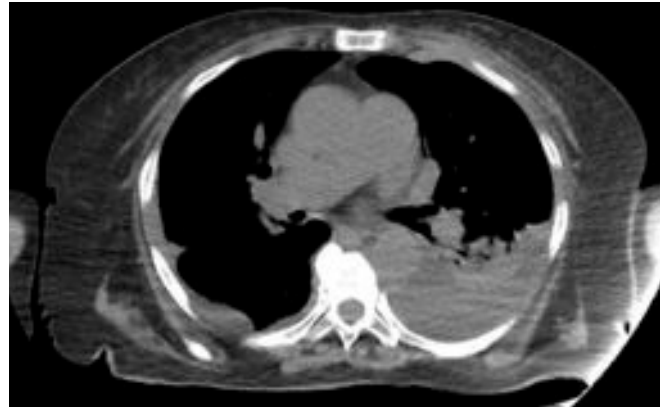
¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Multiple miyelom (MM) tanılı hastalarda miyelomatöz plevral efüzyon (MPE) oldukça nadir gözlenmekte olup, prognozu oldukça kötüdür. Biz MM tanılı bir olguda, olog kök hücre nakli sonrası (OKHN) takibinde MPE gelişimi ve sonlanımını paylaştık.

Olgu: 68 yaş, Ig A Lambda MM tanılı hasta (tanıda t(4;14), trizomi 7 genetik mutasyonları; R-ISS evre III) bortezomib-siklofosfamid-deksametazon tedavi sonrası çok iyi kısmi yanıt (ÇİKY) ile OKHN olmuştu. Nakil sonrası ÇİKY ile takip edilen hasta 6 ay lenalidomid idamesi almıştı. Tedavi altında dispne, vücutta yaygın ödem şikayetleri olan hastada nüks saptanmış, o dönemde gelişim femur fraktürü nedeniyle opere olan hastaya poma-lidomid-bortezomib-deksametazon tedavisi başlanmıştı. Tedavi altında genel klinik durumu kötü, dispne ve yaygın ödem bulguları devam eden hasta kliniğe kabul edildi. Nüks MM, plevral efüzyon nedeniyle göğüs cerrahisi tarafından torasentez yapıldı (Şekil 1). Plevral sıvının akım sitometrik incelemesinde %76 oranında plazma hücresi; CD38+, CD138+, lambda+ olarak tespit edilmiş olup, MM ile uyumlu veriler bulunmaktaydı. Hasta uygulanan tedavilere rağmen 10 gün sonra sepsis ve hastalık progresyonu nedeniyle exitus oldu.

Tartışma ve Sonuç: MPE'nin yüksek tümör yükü ile ilişkili olup, diğer ekstrapleural MM'den daha kötü sonlanımı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle plevral sıvısı olan MM tanılı hastalarda MPE olabileceği düşünülerek hızlı tanı ve tedavi planlanabilir. Tedavide standart yaklaşım olmayıp, bireyselleştirilmiş tedavi uygulanabilir.

Anahtar kelimeler: Multiple miyelom, miyelomatöz plevral efüzyon



Şekil 1. Toraks BT'de plevral efüzyon

■ Otoimmün Hastalıklar

P-43

Referans Numarası: 60

ADA2 EKSİKLİĞİ'NDE ALLOJENİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU: OLGU SUNUMU

Zeynep Tuğba Güven¹, Elif Suyan¹

¹Adana Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Adana

Giriş: Adenozin deaminaz 2 eksikliği (ADA2, deficiency of ADA2), ADA2 genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları ile ilişkili, otozomal resesif geçişli sistemik bir hastalıktır. Hastalık vaskülopati, tekrarlayan ateş, immün yetmezlik ve kemik iliği fonksiyon bozukluğunu içeren geniş bir klinik spektruma sahiptir. Uygun bir donörün mevcut olması durumunda hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) tedavi edici olabilir. Burada allojenik kök hücre nakli yapılan 18 yaşında bir ADA2 eksikliği vakasını tanımlıyoruz.

Olgu Sunumu: 15 yaşında hasta, 10 yaşından beri tekrarlayan enfeksiyon öyküsü ile değerlendirildi. Hastada anemi ve total lökosit sayısında düşüklük ve nötrofillerde azalma mevcuttu. Kemik iliği değerlendirmesi hipersellüler idi. Kemik iliği karyotiplemesi normaldi. Aralıklı olarak filgrastim enjeksiyonu ile tedavi edildi; ancak yeterli yanıt alınamadı. Dirençli sitopeniler için steroid tedavisi verildi. ancak steroidle bağlı ciddi yan etkiler gözlemlendi. Bağışıklık sisteminin değerlendirilmesinde düşük B hücre sayısı ve düşük IgG saptandı. Immunoglobulin replasmanına başlandı. CECR1'deki (c.G506A) homozigot mutasyon, ekzom dizilimi ile bulundu. ADA2 eksikliğine bağlı immün yetmezlik tanısı konuldu. Livedo retikülaris gelişen hastaya anti-TNF tedavisi başlandı ancak yanıt alınamadı. Hastalık kliniğinin ağır olması nedeniyle allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (aHSCT) planlandı. Hastaya busulfan, fludarabin ve anti-timosit globülin ile miyeloablative hazırlama rejimi uygulandı. Graft vs host hastalığı (GVHD) profilaksisi, metotreksat ve siklosporinden (0. günden +28. güne kadar) oluşuyordu, ardından takrolimus (+29. günden itibaren) ile devam edildi. Nakil sonrası, sırasıyla +11 ve +12. günlerde nötrofil ve trombosit engraftasyonu vardı. +33. günde tam kimerizm tespit edildi. Transplantasyonun 1. yılına yaklaşan hastada ADA2 eksikliğinin klinik belirtilerini tamamen geriledi.

Sonuç: HSCT, ADA2 eksikliğinin tedavisinde etkili bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler: ADA2 eksikliği, allojenik kök hücre nakli

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-44

Referans Numarası: 61

NADİR BİR KOMPLİKASYON: ALLOGENEİK NAKİL SONRASI PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOSEFALOPATİ VAKASI

Kıvanç Koruk¹, Öykü Arslan², Aslı Öztürkmen⁴, Tuğba Usta¹, Yunus Çatma¹, Tarık Onur Tiryaki³, İpek Yönel Hindilerden¹, Meliha Nalçacı¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bd

²Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, hematoloji Bd

³Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji

⁴Bakırköy Sadi Konuk Eah Hematoloji Bd

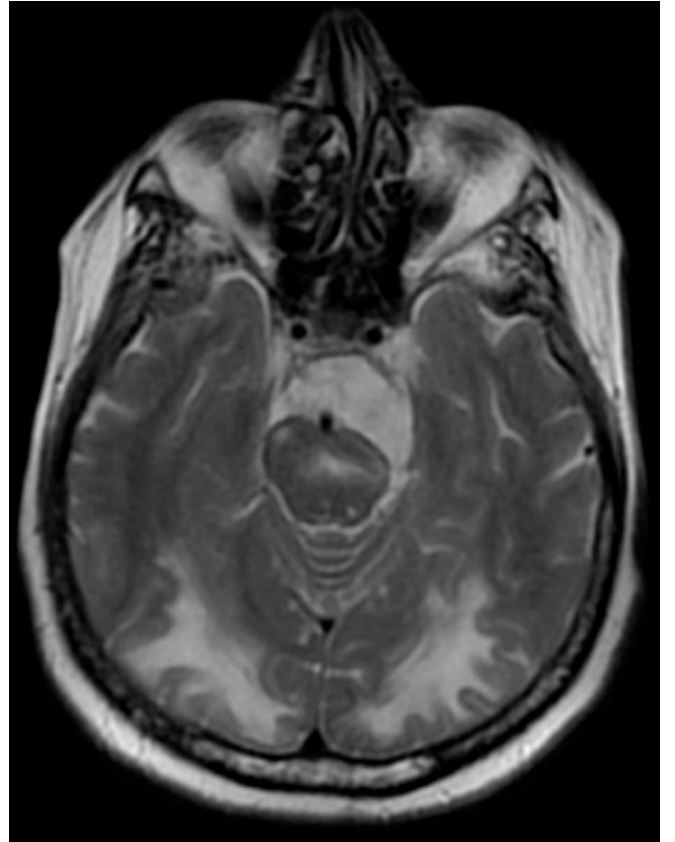
Giriş: Progresif multifokal lökosefalopati (PML), bir polyomavirüs olan JC virüsünün (JCV) etken olduğu merkezi sinir sisteminin nadir fatal bir demiyelininaz hastalığıdır. İmmün yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkmakla beraber PML vakalarının yaklaşık %85'inde altta yatan hastalık AIDS'tir. Bunun yanında solid organ ve kök hücre nakli sonrasında, malignitesi ve kronik inflamatuvar hastalığı olanlarda ve bazı monoklonal antikor kullanımı sonrasında da bildirilmiştir. Virüs, oligodendrositlerin lizisine neden olarak mikroskopik demiyelininaz odaklara yol açar, bu odaklar birleşerek giderek daha büyük lezyonlara neden olur. Virüs aynı zamanda astrositleri enfekte eder. Erken tanı konan hastalarda uzun süreli sağkalım ve klinik remisyonlar tanımlanmış olmasına rağmen, etkilenen çoğu hasta aylar içinde ölmektedir.

Olgu: 55 yaşındaki kadın hastaya 2003 yılında IgG kappa tipi multipl myelom tanısı ile torakolomber vertebroplasti operasyonu, sakroliak eklem, L5 vertebra ve sol iliak kanata radyoterapi, 6 kür VAD tedavisi, talidomid tedavisi uygulandı. 2008'de kısmi yanıtla halde Fluradabin+melfalan (indirgenmiş yoğunlukta) içeren hazırlama rejimi ardından HLA tam uyumlu abisinden periferik allogeneik kök hücre nakli (AKHN) yapıldı. GVHH profilaksisi amaçlı kısa süreli metotreksat+siklosporin uygulandı. 2018 yılında biyokimyasal progresyon ve kemik iliğinde %10 plazma hücresi görülmesi

üzerine lenalidomid 25 mg 21 gün boyunca 28 günde bir+deksametazon 40 mg haftada bir tedavisine başlandı. 42.kürden sonra hafif zincir oranlarında bozulma olması, kemik iliği biyopsisinde %15-20 plazma hücre artışı olması ve kemik iliği sitogenetik incelemesinde 15 metafazın 13'ünde 46, XY, 2'sinde 46, XX olması üzerine pomalidomid+deksametazon ve DLI başlandı (toplam 3 doz DLI). Takibinde kemik iliği sitogenetik: 20 metafazın 19'unda 46, XY ve birinde 46, XX olarak rapor edildi. Verici ek DLI için işlemi kabul etmedi. Pomalidomid+deksametazon ile devam edildi. Takiplerinde çok iyi kısmi yanıtla olarak izlendi. Kifoskolyozu ve solunum fonksiyon testinde obstruktif paterni olduğu için 2.allogeneik kök hücre nakli uygun görülmedi. Kasım 2023'de yeni gelişen görme bozukluğu nedeni ile her katarakt operasyonu sonrası artan nörolojik semptomları gelişti. 1.5-2 aydır görmede azalma, baş dönmesi, konuşma bozukluğu, bacaklarda güçsüzlük gelişmesi üzerine kranial MR'ında bilateral orta serebellar pedinküler düzeyinde solda daha geniş tutulum gösteren, bulbus santral kesiminde, mezensefalonda, her iki parietookspitalde subkortikal alanlarda ve korpus kallazom splenium düzeyinde periferik yamalı difüzyon parlaklığının eşlik ettiği lezyonlar saptandı (Şekil 1). PML ön tanısı ile LP yapıldı, BOS ve kan örneklerinden JCV PCR gönderildi. Kanda BK virüs 15000 kopya/ml saptandı. BOS'unda JCV, PCR: 1190000 kopya/ml saptanması ve MRG görüntülemelerinin de PML ile uyumlu olması üzerine hastaya pembrozilumab, pulse steroid, IVIG, meflokin tedavileri uygulandı. Akut solunum yetmezliği gelişen hasta yoğun bakım bakıma devir edilerek takip ve tedavisine yoğun bakımda devam edildi.

Tartışma: AKHN sonrasında GVHH profilaksisi amacıyla kullanılan ilaçlar, alıcılarda bağışıklık sisteminde baskılamaya oluşturarak nadir fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilmektedir. PML, serebral hemisferlerde subkortikal beyaz madde değişiklikleri ile seyretmektedir. Lezyonlar genellikle nakilden itibaren 17 ay içinde ortaya çıkmakta olup, tanıda JCV için beyin omurilik sıvısında PCR testi kullanılmaktadır. Kesin tanı için ise doku biyopsisi gereklidir. Tedavide kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte genel yaklaşım immünsupresif tedaviyi azaltarak, destek tedavi vermek şeklinde özetlenebilir. Tedaviye rağmen beklenen ömür çok kısa olan bir hastalıktır.

Anahtar kelimeler: Progresif multifokal lökosefalopati (PML), JC virüs (JCV), multiple myelom,



Şekil 1

■ Minimal Kalıntı Hastalık, Tolerans, Kimerizm ve Bağışıklık Sulandırması

P-45

Referans Numarası: 62

GEÇ DÖNEM KİMERİZM KAYBI OLAN MİYELOFİBROZ OLGUSUNDA DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU İLE TAM KİMERİZM ELDE EDİLMESİ

Kıvanç Koruk¹, Tanır Onur Tiryaki², Öykü Arslan³, Nur Seda Bilgili¹, Ulviyya Hasanade¹, Meliha Nalçacı¹, İpek Yönel Hindilerden¹

¹Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bd

²Istanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, hematoloji

³Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, hematoloji Bd

Giriş: Miyelofibrozda allogeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) tek küratif tedavi seçeneği olmasına rağmen nakil sonrasında relaps (moleküler veya hematolojik) başlıca tedavi yetersizliği nedenidir. Çalışmalarda relaps olgularında donör lenfosit infüzyonu (DLI) ile güçlü bir graft-versus-miyelofibroz etkinliği gösterilmiştir.

Olgu: 55 yaşında kadın hastaya 2005 yılında JAK2V617F+ polisitemia vera (PV) tanısı konarak ASA ve aralıklı flebotomi uygulandı. 2012 yılında artan lökositöz nedeni ile hidroksiüre başlandı. 2020'de PV'dan miyelofibroza dönüşüm nedeni ile (DIPSS-plus orta-2) rüksolitinib başlandı ve HLA tam uyumlu ablasından fludarabin+busulfan+ATG-F (RIC rejimi) ardından AHKHN yapıldı. Nakil sonrası 18.ayda periferik kanda %83 donör ve kemik iliğinde %89 donör kimerizmi saptandı. O sırada hemogram ve dalak boyutu normal sınırlarda idi. Kemik iliği biyopsisi normoselüler ilik olarak rapor edildi. Hastada kimerizm kaybı ile moleküler relaps tanısı konarak 6 hafta ara ile eskale dozlarla DL1 planlandı (1x10⁶/kg, 5x10⁶/kg, 10x10⁶/kg, 25x10⁶/kg). 4 doz DLI sonrasında orta kronik karaciğer graft versus host hastalığı (GVHH) tanısı ile 1 mg/kg/gün metilprednizolon başlandı. Periferik kan kimerizm sonucu tam kimerik olarak sonuçlandı. Steroid kademeli azaltılarak kesildi. Kronik GVHH açısından tam yanıtı olan hasta naklin 4.yılında tam kimerik olarak izlenmektedir.

Tartışma: AHKHN yapılan miyelofibroz olgularında moleküler izlem (kimerizm dahil) oldukça önemlidir. Hematolojik relaps olmadan ortaya çıkan moleküler relaps olgularının tedavi edilme olasılığı daha yüksektir. Bu olguların yarısında DL1 sonrasında GVHH ortaya çıkmakla beraber genellikle immünsüpresyona yanıt vermektedir. Olgumuz kimerizm kaybı sonrasında eskale doz DLI ile tam kimerik hale gelmiş ve kronik GVHH de tedavi edilebilmiştir. Bu özellikleri ile olgumuz AHKHN uygulanmış miyelofibroza moleküler izlemin önemini ve DL1'nun etkili ve güvenilir olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: miyelofibrozis, donör lökosit infüzyonu, kimerizm, kimerizm kaybı

■ Hematopoetik Kök Hücreler

P-46

Referans Numarası: 22

SEKONDER PROGRESİF MULTİPLE SKLEROZ TANILI HASTADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ BİR TEDAVİ SEÇENEĞİ OLABİLİR Mİ? VAKA RAPORU

Kemal Fidan¹, Gülşah Akyol¹, Fatih Yetkin², Nesibe Taşer Kanat¹, Şerife Emre Ünsal¹, Mıhrıhan Yıldırım¹, Neslihan Mandacı Şanlı¹, Muzaffer Keklik¹, Ali Ünal¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji

Giriş: Multiple skleroz (MS), bağışıklık sistemindeki savunma amaçlı T ve B hücrelerinin, nedeni henüz anlaşılamamış bir şekilde, sinir hücrelerinin çevresinde bulunan miyelin kılıfı vücuda yabancı bir madde olarak algılanması ve yok etmeye çalışması sonucu plak oluşumu ile kendini göstermektedir. Kısaca merkezi sinir sisteminin otoimmün inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. Multiple skleroz hastalığı genellikle 20-40 yaşları arasında saptanır, ancak %1'den azı çocuklukta ve yaklaşık %2 -10'u 50 yaş sonrasında ortaya çıkmaktadır.

Multiple skleroz'da, hastaların yaşam kalitelerini iyileştirmek için ilaç tedavisi, fizik tedavi ve kök hücre tedavisi gibi çeşitli müdahaleler kullanılmaktadır. Ototolog hematopoetik kök hücre naklinin (OKHN) amacı, MS'in uzun süreli remisyonunu sağlamak için hastanın patojenik immun sistemini ortadan kaldırmak ve değiştirmektir.

Burada daha önceden hem medikal hem de fizik tedavisi gören ve yanıt alınamayan MS vakasına merkezimizde yapılan otolog kök hücre nakli deneyimimizi sunacağız.

Vaka raporu: 41 yaşında erkek hasta, 2012'de MS tanısı konulmuş olup yaklaşık 3 senedir tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmiş. Tanı konulduğu dönemde glatiramer asetat başlanmış. Hastanın şikayetleri artınca sırasıyla fampridine ve ocrelizumab tedavisi verilmiş. Tedaviye yanıt alınamayan hasta sekonder progresif MS olarak değerlendirilmiş olup noroloji-hematoloji konseyinde değerlendirilmiş. Hastaya otolog kök hücre nakli yapılması planlanmış. Temmuz 2023'te siklofosamid+G-CSF ile mobilizasyon yapıldı. Eylül 2023'te siklofosamid (40 mg/kg, toplamda 2400 mg, 5gün), Mesna (40 mg/kg/gün toplamda 2400 mg, 5gün), ATG (Toplamda 360 mg) protokolü ile OKHN yapıldı. OKHN sonrası +9.günde platelet, +11.günde nötrofil engraftmanı olan hasta poliklinik kontrolü ile taburcu edildi.

Tartışma ve sonuç: MS tedavisindeki pek çok ilerlemeye rağmen halen kesin bir tedavi cevabı yoktur. Çeşitli çalışmalarda gözlemlendiği gibi otolog hematopoetik kök hücre naklinin (OKHN) umut verici olabilir. OKHN'nin amacı, MS'in uzun süreli remisyonunu sağlamak için hastanın patojenik bağışıklık sistemini ortadan kaldırmak ve değiştirmektir (1).

MIST çalışmasında; relaps refrakter MS olan hastaların bir grubuna siklofosamid (200 mg/kg) ve antitimosit globulin (ATG) ile myeloablative OKHN yapılmış, diğer gruba da hastalığı değiştirici tedavi verilmiş. Ortalama 2 yıllık takipte hastalık ilerlemesi OKHN yapılan grupta %5 iken, diğer grupta %62 idi. Ayrıca OKHN yapılanlar daha az nüks etmiş ve MRI'da lezyon iyileşme oranı OKHN yapılmış grupta daha fazla olarak görülmüş (2). HALT-MS çalışmasında yüksek doz immünoterapi sonrası OKHN yapılan hastalarda olaysız sağkalım ve norolojik fonksiyonlarda iyileşme daha yüksek oranda izlenmiştir (uptodate 90,91). İsviçre'de yapılan bir çalışmada, OKHN sonrası tedavinin ilk 3 yılında nüks ve progresyon görülmemiş, ayrıca MRI'da yeni lezyon gelişmediği belirtilmiştir (5). Bu raporlar OKHN'nin her ne kadar potansiyel faydalarını gösterse de RRMS'nin tedavisinde bu müdahalenin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen daha uzun vadeli verilere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: multiple skleroz, otolog hematopoetik kök hücre nakli

Kaynaklar

- 1- Atkins HL, Freedman MS. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. Neurotherapeutics 2013; 10:68.
- 2- Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2019; 321:165.
- 3- Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for relapsing-remitting multiple sclerosis (HALT-MS): a 3-year interim report. JAMA Neurol 2015; 72:159.
- 4- Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. Neurology 2017; 88:842.
- 5- Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson P, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: The Swedish experience J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85:1116-21

■ Hematopoetik Kök Hücreler

P-47

Referans Numarası: 67

MONOSİT ALT TİPLERİ (CD14 VE C16) ALLOJENİK VE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE ERKEN ENGRAFTMAN HABERCİLERİNDEN MİDİR?

Delal Melik¹, Pelin Aytan², Mehmet Burak Çimen³

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

²Mersin Üniversitesi Hastanesi Kemik İliği Nakil Merkezi

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

Giriş ve amaç: Myeloid engraftmanın en yaygın belirtici nakilden hemen sonra mutlak nötrofil sayısının 500/mcl ve üzeri olduğu zamandır.¹ Bu belirtinin gerçekleşmesi 14 gün civarı saptanıp 1 aya kadar uzayabilir.² Erken öngörmek için bazı çalışmalar örneğin mutlak nötrofil sayısının (ANC) 100/mcl üzerine çıkması gibi geçerli kriterler göstermeye çalışmıştır.⁵ Monosit engraftmanı granülosit, platelet ve doğal öldürücü hücrelerden daha önce olmasına rağmen nötrofillerden daha az oranda oldukları için monositler hala engraftman belirtici olarak

kullanılmamaktadır. Amacımız engraftman belirteci olarak monosit ilişkili parametrelerin geçerliliğini göstermek böylece myeloid engraftmanını daha erken tespit etmek, allojenik ve otolog periferik kan kök hücre nakil sonrasında bakılan monosit ve alt tiplerinin (CD14 ve CD16) engraftmanın erken haberçileri olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kemik İliği Nakil Merkezinde 1 Temmuz 2022-31 Mayıs 2023 tarihleri arasında, allojenik(AKHN) ve otolog periferik kan kök hücre nakli(OKHN) olan 56 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma nakil sonrası ilk gün ile nötrofil ve platelet engraftmanı sağlanana kadar geçen süre boyunca bakılan hemogram ve biyokimya test sonuçlarına göre değerlendirildi. Kan hücrelerini analiz eden hemogram testine göre engraftman günleri kaydedildi. Nakil sonrası, engraftman öncesi ANC>100/mcl olduğu an bakılan monosit değerinin ani yükseldiği gün monosit engraftman günü olarak belirlendi ve monosit engraftman günlerinde periferik kan örneği ile flowsitometre çalışıldı. Flowsitometrede toplam monosit ve alt tipleri olan CD14 ve CD16 yüzdeleri ile lenfosit ve alt tipleri olan CD3, CD4, CD8, CD19 ve CD27 bakıldı. Bakılan periferik kök hücre belirteçleri, immunofenotipik analizler, naviosex (Beckman Coulter, Ireland) cihazında akım sitometre yöntemi ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Toplam hastaların yaşı minimum 19 iken, maksimum 72 şeklindeydi. Cinsiyet dağılımında ise %57,1'i erkek iken, %42,9'u kadın idi. %42,9'una AKHN, %57,1'ine OKHN uygulandı. Engraftman öncesi serum monosit yüzdesinin en yüksek olduğu gün ile platelet ve nötrofil engraftman günü arasındaki ilişki anlamlıydı ($p<0,05$). Serum monosit yüzdesinin en yüksek olduğu gün AKHN'inde ,OKNH'e göre daha geç gerçekleşti ($p<0,05$).Cinsiyet ve yaş ile flowsitometrenin gönderildiği gün serum monosit yüzdesi ve alt tipleri olan CD14 ve CD16 arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).Mobilizasyon rejimine göre flowsitometrenin gönderildiği gün serum monosit yüzdesi ve alt tipleri olan CD14 ve CD16 yüzdesi arasında anlamlı bir bulunmadı ($p>0,05$).

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda, monosit engraftman günü ile platelet ve nötrofil engraftman günleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. AKHN yapılan hastalarda nötrofil engraftman günü ortalama ve sapması $12,58\pm1,98$ gün iken, engraftman öncesi serum monosit yüzdesinin en yüksek olduğu gün ortalama ve sapması $11,33\pm2,12$ gün şeklindeydi. AHKN olan hastalarda istatistiksel olarak monosit engraftmanı, nötrofil engraftmanına göre ortalama 1,25 gün önce gerçekleşti. OKHN yapılan hastalarda nötrofil engraftman günü ortalama ve sapması $11,06\pm0,62$ gün iken, engraftman öncesi serum monosit yüzdesinin en yüksek olduğu gün ortalama ve sapması $9,44\pm0,69$ şeklindeydi. OKHN olan hastalarda istatistiksel olarak monosit engraftmanı, nötrofil engraftmanına göre ortalama 1,62 gün önce gerçekleşti. Monosit engraftmanı OKHN yapılan hastalarda, AKHN yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha erken gelişti (ortalama 1,25 güne karşılık 1,62 gün) ($p<0,05$). Bu parametreler nötrofil ve monositlerin periferik kana ilk salınımını gösterip günümüzdeki standard ANC artışından daha önce engraftman doğrulanması sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: periferik kök hücre nakli, engraftman, monosit alt grupları

Kaynaklar

1. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulfan and cyclophosphamide. Blood 1994;84:2036-43.
2. Noronha JF, De Souza CA, Vigorito AC, et al. Immature reticulocytes as an early predictor of engraftment in autologous and allogeneic bone marrow transplantation. Clin Lab Haematol 2003;25:47-54.
3. Graziutti ML, Dong L, Miceli MH, et al. Recovery from neutropenia can be predicted by the immature reticulocyte fraction several days before neutrophil recovery in autologous stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2006;37:403- 9.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-48

Referans Numarası: 69

AKRABA DIŞI NAKİLLERDE POST TRANSPLANT SİKLOFOSFAMİD: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merve Aydoğan¹, Mehmet Hakan Akbulut¹, Güldane Cengiz Seval¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Graft versus host hastalığı (GvHH) allojenik kök hücre nakillerinde (AKHN) mortalite ve morbidite ile sonuçlanan en

önemli komplikasyonlardan biridir[1]. Bu sebeple GvHH profilaksisi naklin en önemli basamağını oluşturmaktadır. Akkraba dışı AKHN'lerinde (AD-AKHN) sık kullanılan *anti timosit globulinin* (ATG) T lenfositlerin yeniden yapılanmasını etkileyerek enfeksiyon ve nüks riskini artırdığı ve sağkalımı olumsuz etkilediği çalışmalarda görülmüştür[2]. Haploidentik nakillerde öncelikle kullanılan post-transplant siklofosfamid (PT-CY), AD-AKHN'lerde de konvansiyonel GvHH profilaksine eklenerek uygulamaya başlanmıştır. Biz de bu çalışmada kliniğimizde AD-AKHN'lerde PT-CY alan hastalarının sonuçlarını paylaşmayı amaçladık.

Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesinde, AD-AKHN yapılan hastalarda GvHH profilaksisi olarak PT-CY alan hastalar dahil edildi. Akkraba nakiller, haploidentik nakiller ve ATG alan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların demografik ve nakil özellikleri, GvHH oranları, nakil sonrası viral enfeksiyonlar, yaşadıkları komplikasyonlar, hastalık yanıtları, genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS), GvHH'siz sağkalım (GFS) sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Merkezimizde AD-AKHN yapılan hastalardan 18 ine GvHH profilaksisi olarak naklin +3 +4. gününde 50 mg/kg post-CY verildi. Hastaların 10'u (%55,6) kadın, 8'i (%44,4) erkekti. Ortanca yaş 51 yılı (dağılım: 22-72 yıl). Ortanca takip süresi 16,7 aydı (dağılım: 0,3-41,3 ay). Hastaların yarısı AML tanılı iken, diğer yarısını MDS, ALL, KML, PMF ve HL tanılı hastalar oluşturmaktaydı. Oniki nakilde HLA uyumu tam iken (MUD), 6 tanesinde 1 alelde uyumsuzluk vardı (mMUD). Hazırlık protokolü olarak hastaların yarısında miyeloablatif rejimler (MA), diğer yarısında ise indirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimleri (İYHR) kullanılmıştı. GvHH profilaksisi olarak ise PT-CY yanında, 11 hastaya takrolimus+mikofenolat mofetil (MMF), 5 tanesine siklosporin (CSA)+MMF, 2 tanesine CSA+metotreksat (MTX) verilmişti. Hastaların yarısının komorbidite indeksi (HCT-CI) sıfırdı. Oniki hasta tam yanıtla nakle girerken, 3 hasta aktif hastalıkla nakle alınmıştı. Tüm nakillerde periferik kan kök hücresi kullanılmıştı ve verilen ortalama CD34+ hücre sayısı $6,01 \times 10^6/\text{kg}$ ($3,80-7,38 \times 10^6/\text{kg}$) idi (Tablo 1). Nakil sonrası hastaların % 88,9 unda nötrofil engraftmanı ve % 55,6 sında engraftmanı oldu. Ortanca nötrofil engraftımı 19 gün (dağılım: 22-33 gün) ve ortalama trombosit engraftmanı 22 gündü (dağılım: 11-34 gün). Akut GvHH ve kronik GvHH sıklığı sıra ile %38,9 ve %33,3 dü. İki hastada hemorajik sistit gelişti ve bu hasyalardan birinde BKV pozitifliği saptandı. 2 (%11,1) hastada relaps görülürken, 11 (%61,1) hasta hayatını kaybetti (Tablo 2). Ortanca progresyonsuz sağkalım 8 ay, genel sağkalım 15,7 ay olarak hesaplandı (Şekil 1).

Sonuç: Yüksek riskli hastalıkla AD-AKHN yapılan hastalarda GvHH profilaksisi için PT-CY kullanım sonuçları incelenmiştir. GvHH sıklığının oldukça düşük olduğu görülmüştür. Çok daha fazla hasta ile karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, GvHH profilaksisi, post transplant siklofosfamid

Kaynaklar

1. Bailén, R., et al., Post-transplant cyclophosphamide for GVHD prophylaxis compared to ATG-based prophylaxis in unrelated donor transplantation. Ann Hematol, 2021. 100(2): p. 541-553.
2. Soiffer, R.J., et al., Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. Blood, 2011. 117(25): p. 6963-70.

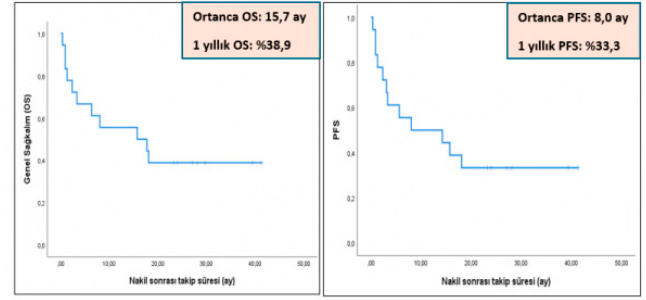
Tablo 1. Hasta ve nakil özellikleri

	N=18 (%)
Cinsiyet	
Kadın	10 (55,6)
Erkek	8 (44,4)
Yaş (yıl) ortalama (min-maks)	
	51 (22-72)
Tanı	
AML	9 (50)
MDS/AML	2 (11,1)
MDS	2 (11,1)
ALL	1 (5,6)
KML/ALL	1 (5,6)
PMF	1 (5,6)
HL	2 (11,1)
Hazırlık Protokolü	
MA	9 (50)
İYHR	9 (50)
GvHH profilaksisi	
Tac+MMF	11 (61,1)
CSA+MMF	5 (27,8)
CSA+MTX	2 (11,1)
HCT-CI	
0	9 (50)
1	4 (22,2)
2	2 (11,1)
3	2 (11,1)
4	1 (5,6)
HLA uyumu	
MUD	12 (66,7)
mMUD	6 (33,3)
Nakil sayısı	
1.nakil	12 (66,7)
2.nakil	6 (33,3)
Nakilde status	
1.TR	6 (33,3)
2.TR	6 (33,3)
Aktif hastalık	3 (16,7)
Kemik iliği yetmezliği	3 (16,7)
Kök hücre kaynağı	
Periferik kan	18 (100)
CD34+(10⁶/kg), ortalama (min-maks)	
	6,01 (3,80-7,38)

Tablo 2. Nakil sonuçları

	N:18 (%)
Nötrofil engraftman zamanı (gün), ortalama (min-maks)	19 (12-33)
Trombosit engraftman zamanı (gün), ortalama (min-maks)	22 (11-34)
Takip süresi (ay), ortalama (min-maks)	16,7 (0,3-41,3)
Akut GvHH	7 (38,9)
Kronik GvHH	6 (33,3)
CMV reaktivasyonu	13 (72,2)
BKV	1 (5,6)
Hemorajik sistit	2 (11,1)
Relaps	2 (11,1)
Ölüm	11 (61,1)

Şekil 1: Sağkalım analizleri



Şekil 1. Sağkalım analizleri

■ Akut Lösemi

P-49

Referans Numarası: 70

AKUT MYELOİD LÖSEMİDE İYİ, KÖTÜ VE ÇİRKİN: THD-AKUT LÖSEMİLER ÇALIŞMA GRUBU SONUÇLARI

İbrahim Ethem Pınar¹, Serhat Çelik², Merve Gökçen Polat³, Aylin Fatma Karataş⁴, Ali Doğan⁵, Utku İltar⁶, Güldane Cengiz Seval⁷, Ümit Yavuz Malkan⁸, İdris İnce⁹, Emel Merve Yenihayat³, Aydan Akdeniz¹⁰, Murat Kaçmaz¹¹, Ramazan Erdem¹², Hacer Berna Afacan Öztürk¹³, Hakkı Onur Kırızlar¹⁴, Gülten Korkmaz Akat¹⁵, Fatma Aykaş¹², Özgür Mehtap³, Burak Deveci¹⁶, Ömür Gökmen Sevinç¹⁷, Ferda Can¹⁵, Demircan Özbacı¹⁸, Hale Bülbül¹⁹, Salih Sertaç Durusoy²⁰, Ünal Atas¹², Muzaffer Keklik², Selami Koçak Toprak⁷, Hakan Göker⁸, Fatih Demirkan⁴, Fahri Özkalıncı¹, İnci Alacacıoğlu⁴, Volkan Karakuş¹²

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri

³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

⁵Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van

⁶Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

⁷Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

⁸Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

⁹Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Gaziantep

¹⁰Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

¹¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hatay

¹²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Antalya

¹³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara

¹⁴Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne

¹⁵Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

¹⁶Medstar Antalya Hastanesi, Antalya

¹⁷İstanbul Medipol Üniversitesi, Uluslararası Tıp Fakültesi, İstanbul

¹⁸Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta

¹⁹İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir

²⁰Sanko Üniversitesi Hastanesi, Gaziantep

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML) oldukça heterojen bir hastalık olmasına rağmen son yıllarda tedavisinde önemli değişiklikler yaşanmıştır. Hem monoterapi hem de kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılan hedefe yönelik tedaviler, yeni tanı alan ve nüks/dirençli hastalarda tedavinin çerçevesini oluşturmaya başlamıştır. Özellikle core binding faktör AML (CBF-AML) ve FLT3 mutasyonu olan hastalarda elde edilen başarılı sonuçlar bu tedavileri ön plana çıkarmıştır. AML'nin yönetimindeki son gelişmelerin ışığında, bu çalışma, hastalığın genetik risklerine ilişkin önceki sonuçları güncellerken gerçek hayattan veriler sağlar. Bu çalışma, CBF-AML (iyi), TP53 (kötü) ve FLT3 mutasyonu (çirkin) olan hastaların klinik özelliklerini ve hayatta kalmalarını analiz etmektedir.

Method: Çalışma popülasyonu, 31 Ağustos 2022'den önce THD-Akut lösemi hasta kayıt çalışması proje veritabanına kayıtlı 531 yeni tanı alan AML hastasından oluşmaktadır.

Bulgular: Ortanca yaş 57 (18-89) olup hastaların %55,9'u erkekti. Hastaların temel klinik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

2022ELN'ye göre 82 hasta iyi risk grubundaydı ve 41'i CBF-AML tanısı aldı. Bu hasta grubunda 2 yıllık genel sağkalım (OS) %64 idi ve medyan OS'ye ulaşamadı. Ortalama OS 67,1 (%95 GA; 52,2 – 82,1) aydı. CBF-AML ile diğer iyi risk grubu hastaları arasında OS ve nüks oranları açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla p = 0,936 ve p = 0,190, Şekil 1a).

Hastaların 55'i kötü risk kategorisindeydi ve bu hastaların 9'unda TP53 mutasyonu pozitif bulundu. Birinci yılın sonunda TP53 mutasyonu olan hastaların tamamı öldü. Bu hastalarda medyan OS 5,6 (%95 GA; 0 – 11,9) aydı. TP53 mutasyonuna sahip hastaların sağkalımı, diğer kötü risk grubundaki hastalara göre önemli ölçüde daha kötüydü ($p = 0,002$, Şekil 1b). Kötü risk grubuyla karşılaştırıldığında, CR/CRi'ye ulaşma oranı TP53 mutasyonu olan grupta daha düşük olma eğilimindeydi, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (%45,7'ye karşı %11,1, $p = 0,53$). Nüks oranları ise karşılaştırılabilir bulundu ($p = 0,863$).

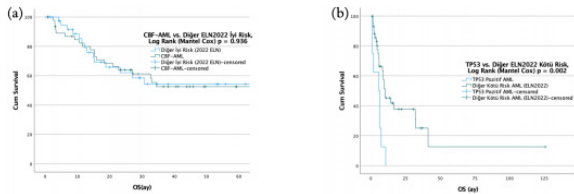
Mutasyon analizi değerlendirilebilen hastaların %17,3'ünde FLT3 ITD mutasyonu pozitif saptandı. FLT3 ITD mutasyonu saptanan ve saptanmayan gruplar arasında CR/CRi elde etme açısından fark yoktu (sırasıyla %40,7'ye karşı %45,9, $p = 0,487$). Buna karşılık, FLT3 ITD mutasyonu tespit edilen hastalar anlamlı derecede daha kötü hayatta kalma gösterdi (Şekil 2a, $p = 0,009$). FLT3 ITD alet yükü hayatta kalmayı etkilemedi (kesme noktası: 0,5, $p = 0,756$, Şekil 2b). FLT3'e eşlik eden mutasyonlar nedeniyle kötü risk grubundaki hastalar; orta risk grubundaki diğer FLT3 ITD mutasyonlarına sahip hastalara göre anlamlı derecede daha kötü bir sağkalıma sahipti ($p < 0,001$, Şekil 2c). Allojeneik hematopoietik kök hücre nakline (Allo-HCT) ilerlemeyen hasta grubunda FLT3 ITD mutasyonu olanlar daha kötü prognoza sahipken, allo-HCT yapılan hastalarda sağkalım analizi karşılaştırılabilir bulundu (sırasıyla $p = 0,021$ ve $p = 0,699$, Şekil 3).

Tartışma: CBF-AML nispeten olumlu bir prognozla ilişkili olmasına rağmen, uzun vadeli takip çalışmaları ortalama OS'nin <5 yıl ve standart indüksiyon tedavisinden sonra %30-50 nüks olduğunu göstermiştir. Her ne kadar gemtuzumab ozogamisini (GO) içeren ve remisyonla GO ekleyen rejimlerde remisyon oranları daha yüksek olmasa da, CBF-AML'de sağkalımı iyileştirmiştir.

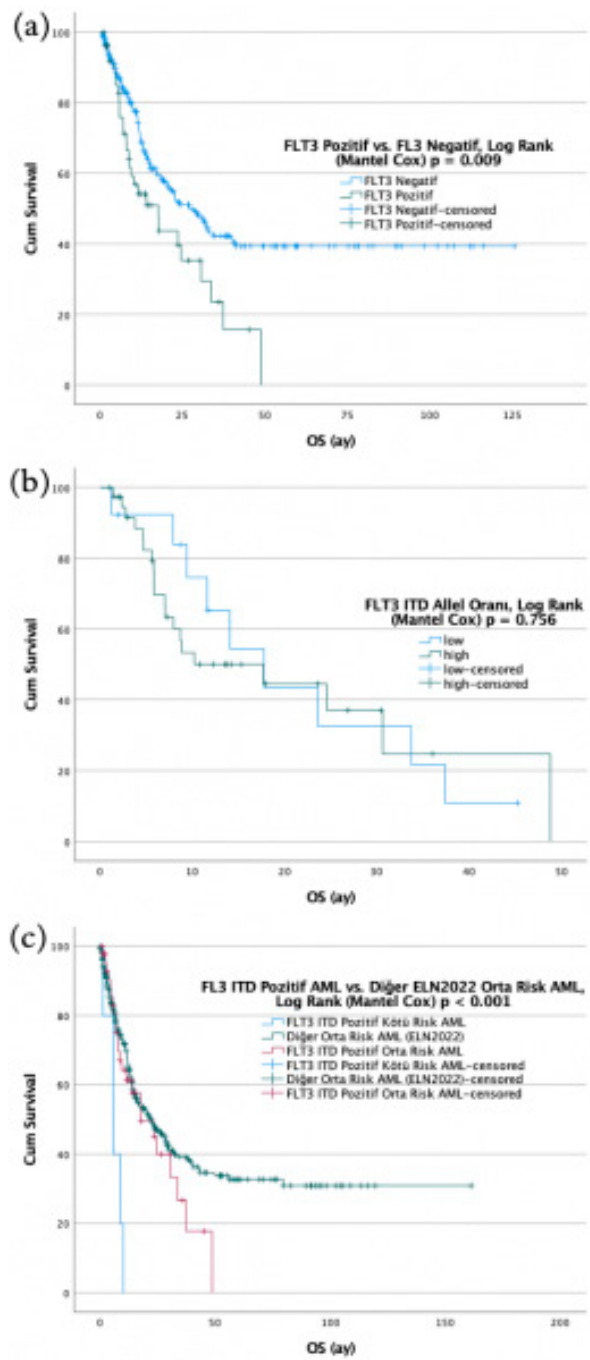
FLT3 ITD mutasyonu olanlarda, kemoterapiye ve ilk CR'da allo-HCT'ye FLT3 inhibitörlerinin eklenmesinin prognostik ve prediktif önemi vardır. Ayrıca CR'dan sonra allo-HCT'ye ilerlemenin olumlu etkisi devam ediyor görülmektedir.

TP53 mutasyonu olan hastaların prognozu diğer kötü risk gruplarındaki hastalara göre daha kötüdür. ENHANCE-2 çalışması durduruldu ve magrolimabın, standart bakımla karşılaştırıldığında TP53 mutasyonu AML'de sağkalım faydası gösterme ihtimalinin düşük olduğu sonucuna varıldı. Bu ultra yüksek riskli hasta grubunu hedeflemek için alternatif yaklaşımlar gerekli görülmektedir.

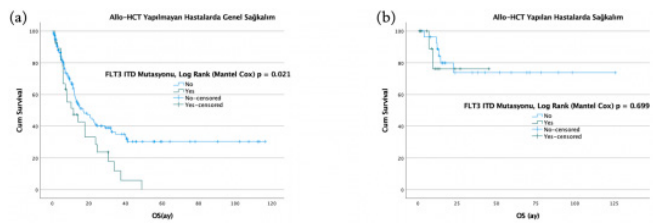
Anahtar kelimeler: Akut Myeloid Lösemi, CBF-AML, FLT3, TP53, 2022ELN



Şekil 1. (a) CBF-AML için genel sağkalım sonuçları (b) TP53 mutasyonu için sağkalım sonuçları



Şekil 2. (a) FLT3 ITD mutasyon durumuna göre sağkalım sonuçları (b) FLT3 ITD allel oranına göre sağkalım sonuçları (c) FLT3 ITD mutasyonu saptanan ve diğer orta risk AML hastalarının sağkalım sonuçları



Şekil 3. (a) Allo-HCT yapılmayan hastalarda sağkalım sonuçları (b) Allo-HCT uygulanan hastalarda sağkalım sonuçları

Tablo 1. Hastaların Temel Klinik Karakteristikleri

	CBF-AML (n = 41)	TP53 mutasyonu (n = 9)	FLT3-ITD Mutasyonu (n = 54)
Yaş (yıl)	55 (18 – 89)	67 (37 – 75)	55 (19 – 77)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	21/20	7/2	24/30
Hb (g/dL)	8.3 (5.6 – 12.4)	7.4 (6.6 – 10)	8.5 (5.4 – 14.8)
WBC (x 10 ⁹ /L)	10.7 (0.7 – 207)	4 (1 – 67.9)	53.3 (0.5 – 396.6)
Kemik iliği Blast Oranı (%)	67.5 (25 – 90)	22.5 (20 – 95)	60 (22 – 96)
CR/CRi Oranı (%)	53.7	11.1	40.7
Relaps Oranı (%)	24.4	33.3	27.8

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-50

Referans Numarası: 71

EKSTRAKORPOREAL FOTOFEREZ TEDAVİSİNİN GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Yasin Karakuş¹, Nebi Toksöz², Ömer Korkmaz¹, Dilek Ece¹, Khayala Mammadova¹, Zeynep Doğusan Yamalioğlu², Abdullah Avni Atay¹, Barış Malbora¹

¹T. C. İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Merkezi

²T. C. İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Aferez Ünitesi

Giriş-Amaç: Ekstrakorporeal fotoferez, allojenik kök hücre nakli sonrası gelişen ve birincil tedaviye (siklosporin, takrolimus, ve steroid) dirençli Graft Versus Host Hastalığının tedavisinde başvurulmuş bir aferez işlemi seçeneğidir. 2018-2022 arasında Pediatrik kök hücre nakil merkezimizde, kök hücre nakli sonrası GVHH gelişen 24 Hastaya Aferez ünitesinde Ekstrakorporeal Fotoferez işlemi uygulanmıştır. Bu çalışmada tedavinin etkinliği ve başarısının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem – Gereç: 2018-2022 arasında Pediatrik kök hücre nakil merkezimizde, kök hücre nakli sonrası GVHH gelişen 24 hastaya yapılan Ekstrakorporeal fotoferez işleminin tedavideki etkinliğiyle beraber tedavi öncesi ve sonrası hastaların klinik bulguları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Nakil ünitemizde 24 hastaya toplam 480 işlem uygulandı. İşlem yapılan hastaların 15'i erkek, 9'u ise kadındı. Hastaların yaş ortalaması 110 ay (2-17 yaş) olarak hesaplandı. Talasemi majör, ALL, AML, Orak hücreli anemi, HLH, KML, FAA, AA ve Konjenital Nötropeni tanıli hastalara kemik iliği nakli yapıldı. Bu nakillerin 17'si (%70,83) akraba dışı, 6'sı (%25) kardeş, 1'i (%4,16) aile içi vericiden gerçekleştirildi. Yapılan nakillerde kök hücre kaynağı olarak 17 (%70,83) hastada periferik kök hücre, 7 (% 29,16) hastada kemik iliği kullanıldı.

Tartışma ve sonuçlar: Yapılan değerlendirme sonrasında 3 hasta sepsis, 1 hasta Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi. 20 hastanın GIS ve cilt GVHH bulgularında tamamen iyileşme görüldü. Ekstrakorporeal fotoferez işleminin, birincil immünsüpresif tedaviye dirençli GVHH vakalarında etkin, başarılı ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda immünsüpresif tedavi alan hastalarda doz ve ilaç sayısını azaltma imkânı sağladığı ve mortaliteyi düşürdüğü gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler: FOTOFEREZ

SONUÇLAR

Cinsiyet, erkek/kız (%)	15 Erkek (% 62,5) /9 Kadın (% 37,5)
Yaş (ortalama)	110 ay
Nakil Tipi	
Otolog (sayı)	0
Allojenik (sayı, %)	24 (%100)
Tam kardeş (sayı, %)	6 (%25)
Akraba içi (sayı, %)	1 (%4,16)
Akraba dışı (sayı, %)	17 (%70,83)
HLA Uyumu	
HLA (10/10) (sayı, %)	15 (% 62,5)
HLA uyumsuzluğu (9/10) (sayı, %)	9 (% 37,5)
Kök Hücre Kaynağı	
Periferik kök hücre (sayı, %)	17 (%70,83)
Kemik iliği (sayı, %)	7 (%29,16)
Geçmiş Nakil Öyküsü	
0 (sayı, %)	24 (% 100)
>1	0
Hastalıklar	
Malign	
AML	3
ALL	7
KML	1
Non-malign	
Talasemi majör	7
Konjenital Nötropeni	1
Aplastik anemi	1
Fanconi Aplastik anemi	1
Orak hücreli anemi	2
Hemofagositik lenfositosis	1
GVHD tutulumları	
Cilt	12
GIS	13
Karaciğer	3

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-51

Referans Numarası: 76

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI PROTEİNÜRİ OLGULARI ÜZERİNDEN NADİR BİR GVHH BULGUSU: NEFROTİK SENDROM

Eda Nuhoğlu Kantarcı¹, Deniz Özmen İbiş¹, Tamer Dinçer², Ayşe Salihoğlu¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Şeniz Öngören³, Teoman Soysal¹, Muhlis Cem Ar¹, Tuğrul Elverdi¹

¹İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı

³Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul

Giriş: Allojenik kök hücre nakli (AKHN) sonrası renal hastalıktan ilaçlar, kalsinörin inhibitörleri (KNI), sepsis, venokluzif hastalık sorumludur. Metabolik sendrom ve diyabete bağlı proteinüri tanısız karışıklık yaratabilmektedir. Merkezimizden takipli 4 vaka ile nadir ve atipik bir graft versus host hastalığı (GvHH) prezentasyonu olan nefrotik sendromu (NS) tartışmak istedik.

Olgu-1: 1961 doğumlu kadın, Pro-B-ALL, CR1 ile Ekim 2019'da HLA tam uyumlu aile içi vericiden TBI+Flu+Mel rejimi, CycA+Mtx GvHH profilaksisi ile AKHN yapıldı. Hafif cilt ve oral kronik GvHH ile tedavisiz izlenirken, 6. ayda tam idrar tahlilinde 1+ proteinüri ve hematüri görüldü, trigliserid düzeyi 513 mg/dL, 24 saatlik idrarda total protein: 3508 mg/gün saptandı. ANA 1/1280 nükleoler homojen pozitif, anti-ds DNA düzeyi sınırda pozitif olarak sonuçlandı, hipokomplementemi yoktu. Anti-PLA2-R antikor, P-ANCA ve c-ANCA negatifti. Böbrek biyopsisi membranöz glomerulonefrit ile uyumluydu. Mikofenolat mofetil (MMF) 2*1000 mg ve ACE inhibitörü (ACEi) ile total protein düzeyi 186 mg/gün'e kadar gerileyerek proteinüri kontrolü ve sklerotik deri bulguları eklenmesi üzerine imatinib eklenerek GvHH kontrolü sağlandı.

Olgu-2: 1981 doğumlu kadın, Temmuz 2010'da MDS-RAEB2+Behçet Hastalığı sebebiyle, Bu-Cy rejimi ve CycA-MTx GvHH profilaksisiyle, HLA tam uyumlu aile içi vericiden AKHN yapıldı. Akut gastrointestinal (GIS) GvHH geçirdi. Karaciğer (KC) ve cilt kronik GvHH ve alopesiyle tedavisiz izlenirken, 5. yılda tam idrar tahlilinde 3+ protein, hematüri ve 1139 mg/gün proteinüri saptandı. ANA, Anti-ds DNA, C3-C4 düzeyleri normaldi. Böbrek biyopsi sonucu minimal change ile uyumlu sonuçlandı. Eşlik eden DM, HT yoktu. ACEi başlandı, proteinüri 582 mg/gün'e geriledi. İkinci biyopsisi planlandı.

Olgu-3: 1985 doğumlu erkek, B-ALL ile CR2'de TBI-Cy rejimi ve CycA-MTx GvHH profilaksisiyle, HLA tam uyumlu aile içi vericiden 2004'te AKHN yapıldı. Sklerotik cilt GvHH nedeniyle ekstrakorporeal fotoferez (ECP) + MMF ile kısmi yanıt sağlandı. 14. Yılda trigliserid düzeyi 1800 mg/dL, kreatinin: 1.2 mg/dL, hba1c: %7.1, 24 saatlik idrarda total protein düzeyi: 570 mg/gün (ocak 2019) saptandı. MMF'e ACEi eklendi. Proteinüri 425 mg/gün'e geriledi. GvHH tutulumu ve diyabetik nefropati ayırımı için biyopsiyi reddetti. MMF kesildi. Eylül 2023'te kreatinin: 1.1 mg/dL, proteinüri: 6468 mg/gün, mikroalbümin: 6144 mg/gün, hba1c: %10, trigliserid: 1750 mg/gün saptandı. Akut pankreatit sebebiyle böbrek biyopsisi ertelendi.

Olgu-4: 1973 doğumlu erkek, 2005'de kronik faz KML sebebiyle Bu-Cy rejimi ve CycA-MTx GvHH profilaksisiyle, HLA tam uyumlu aile içi vericiden AKHN yapıldı. Kronik KC, cilt, GIS, akciğer GvHH ile siklosporinle izlenirken, 18. ayda kreatinin: 1.77 mg/dL, proteinüri: 14450 mg/gün, albümin: 1.0 gr/dL, TG: 235 mg/dL, IgA normal olarak saptandı. ANA negatif, hipokomplementemi izlenmedi. Böbrek biyopsisi membranöz glomerulonefrit ile uyumluydu. Metilprednizolon ve siklosporin ile proteinüri düzeldi. Kreatinin düzeyleri 1.5-2.5 mg/dL arasında seyrederken 2017'de NS nüksü nedeniyle (proteinüri: 5500 mg/gün) ECPP uygulandı, kısmi yanıt elde edilince 12 aya tamamlandı ve tam yanıtla kesildi. 2019'da proteinürinin artması üzerine tekrar başlandı fakat yanıt alınamadı. 2021'de son dönem böbrek yetersizliği gelişti ve 3/7 hemodiyaliz programına başlandı.

Sonuç: GvHH'da böbrek tutulumu literatürde nadirdir ve en sık bildirilen şekilleri membranöz nefropati ve minimal change'dir. Steroidin kesildiği dönemde proteinüri başlayabilmektedir. Literatürdeki olguların çoğunda ekstrakorporeal GvHH öyküsü mevcuttur ve NS çıkışı geç dönemdedir, izole böbrek tutulumunda tanı gecikebilmektedir. Tedavide GMN ve lupus nefriti benzeri yaklaşımdan çok, GvHH tedavisi baz alınmaktadır. Özellikle GvHH ile takip edilen ama tüm AKHN hastalarında idrar tahlili takibi ihmal edilmemeli ve şüphe halinde erkenden böbrek biyopsisi ile tanı hızla konmalıdır.

Anahtar kelimeler: allojenik kök hücre nakli, nefrotik sendrom, renal GvHH

Kaynaklar

- Cohen EP, Piering WF, Kabler-Babbitt C, Moulder JE. End-stage renal disease (ESRD) after bone marrow transplantation: poor survival compared to other causes of ESRD. *Nephron* 1998; 79: 408-12.
- Dhakal B, Singavi A, Cohen EP, Dangel M, Palmer J, Dall A et al. Chronic GVHD and concurrent new-onset nephrotic syndrome in allogeneic transplant recipients. Incidence, pattern and therapeutic outcomes. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 449-51.
- Srinivasan R, Balow JE, Sabnis S, Lundqvist A, Igarashi T, Takahashi Y et al. Nephrotic syndrome: an under-recognised immune-mediated complication of non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2005; 131: 74-9.
- Reddy P, Johnson K, Uberti JP, Reynolds C, Silver S, Ayash L et al. Nephrotic syndrome associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 351-7.
- Wong E, Lasica M, He SZ, et al. Nephrotic syndrome as a complication of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Intern Med J.* 2016;46(6):737-741.

Tablo 1. Olgular ve demografik özellikleri

	Olgu-1	Olgu-2	Olgu-3	Olgu-4
Yaş	63	43	38	51
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Erkek	Erkek
Tanı	B-ALL	MDS-RAEB2	B-ALL	KML
Nakil	MRD	MRD	MRD	MRD
Giriş Yanıtı	CR1	X	CR2	X
Kök hücre kaynağı	Perifer	Perifer	Perifer	Perifer
Hazırlık Rejimi	TBI + Flu + Mel	Bu + Cy	TBI + Cy	Bu + Cy
GvHH Profilaksisi	Cyc/mtx	Cyc/mtx	Cyc/mtx	Cyc/mtx
Ekstrerenal GvHH	Cilt, göz	Cilt, GIS, KC	Cilt	Akc, Cilt, GIS, KC
GvHH tedavileri	KS + Cyc	X	ECPP + MMF	KS + KNI + ECPP
Nüks/DL öyküsü	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi; GvHH: Graft-versus-Host Hastalığı; MDS: Myelodisplastik Sendrom; KML: Kronik Myeloid Lösemi; MRD: Tam uyumlu akra verici; TBI: Tüm vücut ışınlama; Flu: Fludarabin; Mel: Melfalan; Bu: Busulfan; Cy: Siklofosfamid; Cyc: Siklosporin; Mtx: Metotreksat; KC: Karaciğer; Akc: Akciğer; GIS: Gastrointestinal Sistem; KS: Kortikosteroid; ECPP: Ekstrerenal Fotoferez; MMF: Mikofenolat Mofetil; KNI: Kalsinörin inhibitörü; DL: Donör Lenfosit İnfüzyonu

Tablo 2. Olguların proteinüri özellikleri

	Olgu-1	Olgu-2	Olgu-3	Olgu-4
Proteinüri çıkışı	6. ay	5. yıl	14. yıl	18. ay
Tanı anı proteinüri	3508 mg/gün	1139 mg/gün	570 mg/gün	14.5 gr/gün
Min. proteinüri	186 mg/gün	582 mg/gün	427 mg/gün	207 mg/gün
Maks. proteinüri	3500 mg/gün	2369 mg/gün	7654 mg/gün	14.5 gr/gün
Trigliserid	513 mg/dL	87 mg/dL	1800 mg/dL	234 mg/dL
Renal biyopsi	Membranöz nefropati	Minimal change	X	Membranöz nefropati
Eşlik eden DM/HT	Hayır	Hayır	DM	DM, HT
Proteinüri yönetimi	MMF + ACEi+ imatinib	ACEi	MMF devamı + ACEi	KS + Cyc
Yanıt	Var	Var	?	15 yıl sonunda diyaliz

ACEi: Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü; DM: Diabetes Mellitus; HT: Hipertansiyon; MMF: Mikofenolat mofetil; KS: Kortikosteroid; Cyc: Siklosporin

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-52

Referans Numarası: 80

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI 100. GÜN PLATELET DEĞERİ SAĞKALIM VE RELAPS İÇİN ÖNGÖRÜCÜ BİR BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?

Şeyma Yıldız¹, Emine Merve Savaş¹, Ali Şeker², Zübeyde Nur Özkurt¹, Pınar Uyar Göçün³, Nalan Akyürek³, Zeynep Arzu Yeğin¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Abd

Giriş: Plateletlerin tümör biyolojisinde ve kanser gelişiminde önemli role sahip oldukları gösterilmiştir. Plateletler; tümör hücrelerinin proliferasyonu, invazyon ve metastaz, anjiyogenez ve yanı sıra inflamatuvar tepkimelerde etkin işlev görmektedirler. Allojenik kök hücre nakil (alloKHN) sürecinde plateletlerin olası etkileri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Akut miyeloblastik lösemi (AML) ve miyelodisplastik sendrom (MDS) nedeniyle alloKHN yapılan hastaların izleminde platelet sayısında gözlenen iyileşmenin daha iyi sağkalım olasılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, nakil öncesi ve sonrası platelet düzeylerinin ve kemik iliği megakaryosit rezervinin nakil ilişkili komplikasyonlar, relaps ve sağkalım üzerine olan olası öngörücü etkisinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: 2003-2022 yılları arasında AML, akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve MDS tanılarıyla alloKHN yapılan toplam 301 olgu (ortanca yaş: 43 (18-71) yıl; erkek/kadın: 179/122) geriye dönük olarak incelendi. Hasta ve nakil özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Bulgular: Yaş (p<0.001), nakil öncesi hastalık durumu (p=0.029), nakil öncesi EBMT skoru (p=0.011), sepsis (p=0.026), fungal enfeksiyon (p=0.003), kronik graft versus host hastalığı (GvHH) (p=0.002), +100. gün platelet sayısı (PLT⁺¹⁰⁰) (p=0.01), +100. gün kemik iliği megakaryosit sayısı (KImeg⁺¹⁰⁰) (p=0.021), +100. gün C reaktif protein değeri (CRP⁺¹⁰⁰) (p<0.001) ve +100. gün D-dimer değerinin (D-dimer⁺¹⁰⁰) (p=0.008) genel sağkalım (OS) üzerine anlamlı etkili olduğu görüldü. Tanı anı, nakil öncesi ve +30. gün platelet değerlerinin sağkalım üzerine anlamlı etkisinin olmadığı görüldü. Sepsis (p=0.022) ve CRP⁺¹⁰⁰ değeri (p=0.021) relaps gelişimi üzerine; nakil öncesi kemik iliği megakaryosit sayısı (KImeg^{preB}) (p=0.014) ve akut GvHH gelişimi ise kronik GvHH gelişimi üzerine etkili olan bağımsız değişkenler olarak belirlendi. PLT⁺¹⁰⁰ değerinin sağkalım üzerine olan anlamlı etkisi temel alınarak yapılan ROC analizinde anlamlı eşik değer 162.5x10⁹/L olarak belirlendi [p<0.001; AUC: 0.688 (0.620-0.757)]. Çalışma grubu düşük ve yüksek PLT⁺¹⁰⁰ olarak iki gruba ayrıldı. Düşük PLT⁺¹⁰⁰ grubunda OS (%42.1 vs %71.6, p<0.001) ve ilerlemesiz sağkalım (PFS) (%59.1 vs %76.8, p=0.048) olasılıkları anlamlı düşük saptandı (Şekil 1, Şekil 2). Nakil öncesi ilerleyici hastalığı olan (p=0.004), EBMT risk skoru yüksek

($p=0.014$) ve HLA uyumsuzluk derecesi yüksek ($p=0.022$) olan hastalarda PLT^{+100} değerinin anlamlı düşük olduğu görüldü. Benzer şekilde, nötrofil ($p=0.021$) ve trombosit engraftmanları ($p=0.019$) geç gerçekleşen, SOS ($p=0.044$), sepsis ($p=0.007$) ve akut GvHH ($p=0.005$) öyküsü olan hastalarda PLT^{+100} değerinin anlamlı düşük olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada, akut lösemi ve MDS nedeniyle alloKHN yapılan hastalarda düşük PLT^{+100} değerinin genel sağkalım ve ilerlemesiz sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Bu veriler ışığında, PLT^{+100} değerinin alloKHN seyrini öngörücü etkiye sahip bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, platelet, akut lösemi

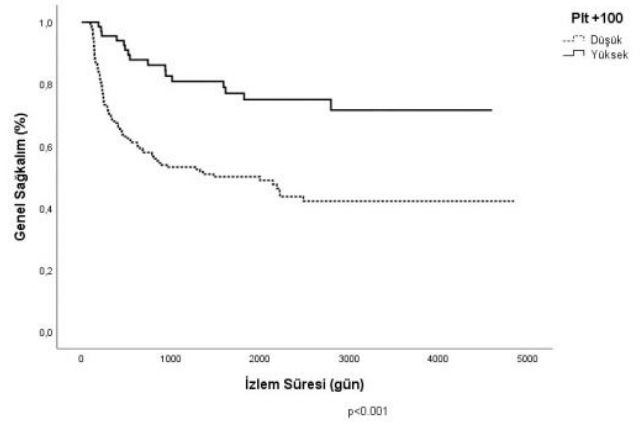
Kaynaklar

- Alatrash, Gheath et al. "Platelet recovery before allogeneic stem cell transplantation predicts posttransplantation outcomes in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome." *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* vol. 17, 12 (2011): 1841-5. doi:10.1016/j.bbmt.2011.05.018
- Turki, Amin T et al. "Platelet number and graft function predict intensive care survival in allogeneic stem cell transplantation patients." *Annals of hematology* vol. 98, 2 (2019): 491-500. doi:10.1007/s00277-018-3538-8
- Roshandel, Elham et al. "Pre-transplant thrombocytopenia predicts engraftment time and blood products requirement in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients." *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* vol. 59, 4 (2020): 102810. doi:10.1016/j.transci.2020.102810
- Zhang, Li et al. "Platelet-Acute Leukemia Interactions." *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* vol. 536 (2022): 29-38. doi:10.1016/j.cca.2022.09.015
- Qian, Xu, and Liu Wen-jun. "Platelet changes in acute leukemia." *Cell biochemistry and biophysics* vol. 67, 3 (2013): 1473-9. doi:10.1007/s12013-013-9648-y

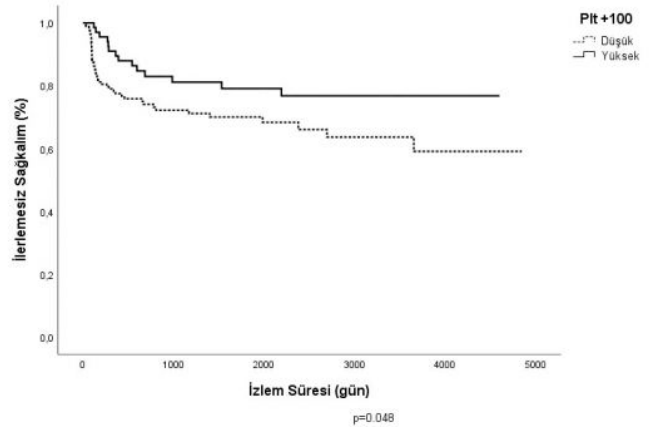
Tablo 1. Hasta ve Nakil Özellikleri

Yaş (yıl) [ortanca (aralık)]	43 (18-71)
Cinsiyet (erkek/kadın) [n (%)]	179/122
Tamı [n (%)]	
Akut miyeloblastik lösemi	201 (66.8)
Akut lenfoblastik lösemi	69 (22.9)
Myelodisplastik sendrom	31 (10.3)
Nakil Öncesi Hastalık Durumu [n (%)] (n=301)	
Tam yanıt	
Kısmi yanıt	206 (68.4)
Kararlı hastalık	55 (18.3)
İlerleyici hastalık	18 (6)
22 (7.3)	
ECOG [n (%)] (n=299)	
0-1	244 (81.6)
≥2	55 (18.4)
HCT-CI [n (%)] (n=259)	
Düşük (0)	131 (50.6)
Orta (1-2)	90 (34.7)
Yüksek (≥3)	38 (14.7)
EBMT Skoru [n (%)] (n=250)	
Düşük (0-3)	170 (68)
Orta (4)	45 (18)
Yüksek (≥4)	35 (14)
HLA Uyumu / Verici Tipi [n (%)] (n=301)	
MUD	211 (70.1)
MUD	15 (4.3)
MUD	24 (8)
MUD	27 (9)
Haploidentik	26 (8.6)
Hazırlık rejimi [n (%)] (n=301)	
Miyeloablantif	213 (70.8)
Aralıklı yavaş yavaş / Miyeloablantif olmayan	88 (29.2)
Graft kaynağı [n (%)] (n=301)	
Periferik kan	295 (98)
Kırmık iliyi	6 (2)
Ürün CD34 ⁺ hücre sayısı (10 ⁶ /kg) [ortanca (aralık)]	4.4 (1.2-7.2)
Nötrofil Engraftmanı (gün) [ortanca (aralık)]	15 (9-43)
Platelet Engraftmanı (gün) [ortanca (aralık)]	14 (0-52)
CMV Reaktivasyonu [n (%)]	129 (42.9)
BKV İlişkili Hemorajik Sırtıt [n (%)]	32 (10.6)
Sepsis [n (%)]	46 (15.3)
İnvaziv Fungal Enfeksiyon [n (%)]	40 (13.3)
SOS [n (%)]	45 (10.4)
Engraftman Sendromu [n (%)]	14 (4.7)
Akut GvHH [n (%)]	123 (40.9)
Kronik GvHH [n (%)]	72 (23.9)
Graft yetmezliği [n (%)]	14 (4.7)
Relaps [n (%)]	69 (22.9)
İzlem süresi (gün) [ortanca (aralık)]	940 (28-5991)

Kısaltmalar: ATG: Antitümör globulin; BKV: BK virus; CMV: Sitomegalovirüs; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HCT-CI: Hematopoietic cell transplantation - specific comorbidity index; EBMT: European Society for Blood Marrow Transplantation; GvHH: Graft versus host hastalığı; ETC: Posttransplant ölümler; SOS: Sinus Obstrüksiyon Sendromu



Şekil 1. PLT^{+100} değerinin düşük olduğu grupta, OS anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.001$)



Şekil 2. PLT^{+100} değerinin düşük olduğu grupta, PFS anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.048$)

Hematopoietik Kök Hücreler

P-53

Referans Numarası: 82

ALL HASTALARINDA NAKİL ÖNCESİ BU-CY REJİMİ İLE VP-CY-TBI REJİMLERİNİN ETKİ VE YAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ömer Candar¹, Vildan Özkocman¹, Seda Karaaslan Yetemen², Tuba Ersal¹, Fahir Özkalemkas¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi, Bursa

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa

Giriş ve amaç: Akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı hastalarda hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) hastalığın uzun süreli kontrolünü ve iyileşmesini sağlar. Nakil öncesi busulfan bazlı ve Total vücut ışınlaması (TBI) bazlı miyeloablantif rejimler kullanılmaktadır. Merkezimizde tercih edilen rejim TBI bazlı olmakla birlikte, bazı dönemlerde teknik nedenlerle TBI'a ulaşılamayınca busulfan bazlı hazırlık rejimi kullanılmıştır. Biz bu çalışmamızda hastalarda kullanılan rejimler arasındaki etki ve yan etkileri karşılaştırmak istedik.

Gereç ve Yöntem: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında, 2012-2023 yılları arasında ALL tanısı almış ve HSCT'ye ilerlemiş erişkin hastaların dosyaları hastane bilgi işlem sistemi üzerinden retrospektif olarak tarandı. Hastalarda HSCT öncesi verilen rejimler ve bu rejimler sonrası hastalarda oluşan etki ve yan etkiler değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPSS 26 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için median, minimum, maksimum olarak verildi. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Gruplarda sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşuluyla sağlanmadığından Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sağkalım oranları Kaplan Meier Analizi ile incelendi. Alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: ALL tanısı almış ve tam remisyon sonrası HSCT ye ilerlemiş 53 hastamızın 34'ü erkek (%64,2) 19'u kadın (%35,8) idi. Medyan yaş 38 (18-62) idi. Tüm hastamıza tam uyumlu kardeşten nakil yapıldı. Elli iki hastamıza periferik kök hücre nakli yapılırken sadece 1 hastamıza kemik iliği kök hücre nakli yapıldı. ALL alt gruplarına baktığımızda 39 kişi (%73,6) B hücreli, 13 kişi (%24,5) T hücreli ve 1 (%1,9) kişi bifenotipik tanılıydı. Otuz dokuz hastamız yüksek riskli iken bunların 16'sında Philadelphia (Ph) gen mutasyonu pozitifdi. Yirmi dokuz hastamıza busulfan-siklofosfamid (Bu-Cy) rejimi verilirken 24 hastamıza etoposid-siklofosfamid-total vücut ışınlama (Vp-Cy-TBI) rejimi uygulandı. Nakil sonrası 1. ayda bakılan kimerizm tahlillerinde 50 hastamızın kimerizmi %100'e yakın iken 3 hastamızda kimerizm oluşmamıştı. Kimerik olan hastaların 17'sinde nüks oluşmuştu. Nüks edenlerin 11'i erken nüks ve bunların 9'u Bu-Cy rejimi alan hastalar idi. Hastalarda cilt, gastrointestinal sistem (GIS), karaciğer gibi organlarda oluşan graft versus host hastalığı (GVHD) ve tiftit, invaziv pulmoner aspergillozis (IPA), Sinuzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) gibi toksik komplikasyonlar rejimler arasında sayıca farklılıklar olsa da anlamsal farklılık yoktu. Genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalımlar arasında da anlamsal farklılık saptanmadı.

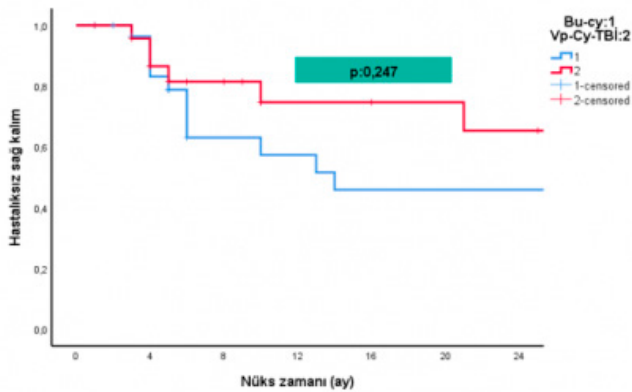
Sonuç: Erişkin ALL tanılı hastalarda HSCT öncesi verilen miyeloablative rejimler arasında farklılıklar olsa da etki ve yan etki olarak anlamlı olarak farklılık saptamadık. Bu çalışmamız literatürde yayınlanan bazı çalışmalar ile uyumluluk gösterirken genelde TBI bazlı rejimlerin etki ve yan etkisinin daha olumlu görüldüğü bildirilmektedir. Çalışmanın randomize olmaması ve nispeten az sayıda hasta içermesi yazıf yönünü oluşturmaktadır. Yine de bulgularımız TBI'sız hazırlık rejiminin, TBI'a ulaşamadığı durumlarda, bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, hematopoetik kök hücre nakli, miyeloablative rejim

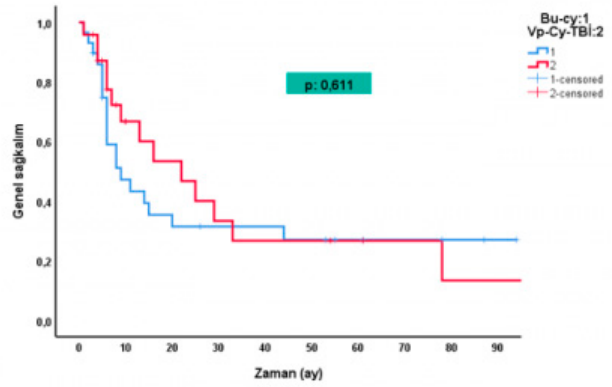
Kaynaklar

1. Zhang H, Fan Z, Liu Q. et al. Busulfan Plus Cyclophosphamide Versus Total Body Irradiation Plus Cyclophosphamide for Adults Acute B Lymphoblastic Leukemia: An Open-Label, Multicenter, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 10;41(2):343-353. doi: 10.1200/JCO.22.00767. Epub 2022 Sep 9. PMID: 36084276; PMCID: PMC9839269
2. Mitsuhashi K, Kako, Tanaka J, et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of Cyclophosphamide Combined with Total Body Irradiation, Oral Busulfan, or Intravenous Busulfan for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Dec;22(12):2194-2200. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.09.007. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27638362.
3. Kebraei P, Anasetti C, Marks DI et al. Intravenous Busulfan Compared with Total Body Irradiation Pretransplant Conditioning for Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Apr;24(4):726-733. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.11.025. Epub 2017 Dec 25. PMID: 29197676; PMCID: PMC5902420.
4. Eroglu C, Pala C, Unal A et al. Comparison of total body irradiation plus cyclophosphamide with busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Leuk Lymphoma. 2013 Nov;54(11):2474-9. doi: 10.3109/10428194.2013.779691. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23442062.

Hastalıksız sağ kalım



Genel sağ kalım



Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri

		Rejim			p [#]
		Total	Bu-Cy (n:29)	Vp-Cy-TBI (n:24)	
Yaş Medyan (Min-Maks)		38 (18-62)	42 (18-62)	33,5 (19-59)	0,077*
Cinsiyet n (%)					
	Erkek	34 (64,2)	19 (65,5)	15 (62,5)	0,820
	Kadın	19 (35,8)	10 (34,5)	9 (37,5)	
Risk durumu n (%)					
	Yüksek	39 (73,6)	20 (69,0)	19 (79,2)	0,402
	Standart	14 (26,4)	9 (31,0)	5 (20,8)	
ALL hücre orijini n (%)					
	B hücre	39 (73,6)	22 (75,9)	17 (70,8)	0,533
	T hücre	13 (24,5)	6 (20,7)	7 (29,2)	
Bifenotipik		1 (1,9)	1 (3,4)	0 (0)	
Ph n (%)					
	Negatif	37 (69,8)	17 (58,6)	20 (83,3)	0,051
	Pozitif	16 (30,2)	12 (41,4)	4 (16,7)	
CMV IgG n (%)					
	Negatif	1 (1,9)	0 (0)	1 (4,2)	
	Pozitif	52 (98,1)	29 (100)	23 (95,8)	0,267

*Ki Kare Testi *Mann Whitney U testi; Bu-Cy: busulfan-siklofosfamid; Vp-Cy-TBI: etoposid-siklofosfamid-total vücut ışınlama; ALL, akut lenfoblastik lösemi; Ph, Philadelphia; CMV IgG, sitomegalovirüs immüno globulin G

Genel sağ kalım

	BU-CY	Vp-Cy-TBI
Estimate Medians for Survival Time (SE) / %95 CI	9 (SE: 3,1) / 2,9-15,1	22 (SE: 7,3) / 7,8-36,2
Cumulative Proportion Surviving at the Time	1 year %43,3 (SE:9,7)	1 year %66,7 (SE:10,4)
Log Rank p	0,611	0,611

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-54

Referans Numarası: 83

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI CİLTTE CMV POZİTİFLİĞİ OLGUSUNDA HEMŞİRELİK BAKIMININ ROLÜ

Merve Karabulut¹, Elif Ayşe Sürücü¹, Zehra Tosun¹, Tuba Uçkan¹

¹Istanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Sitomegalovirüs(CMV) enfeksiyonları allojenik hematopoetik kök hücre nakli(HKHN) sonrası sık görülen en önemli komplikasyonlardan birini oluşturmaktadır.CMV enfeksiyonu ve hastalığının patogeneğinde açıklanamayan durumlar söz konusudur. CMV ve immün sistem ilişkisi bu durumda rol oynamaktadır.Graft versus host hastalığı(GVHH) CMV enfeksiyon sıklığını artırırken tam tersi olarak CMV enfeksiyonu GVHH'na yol açabilmektedir.

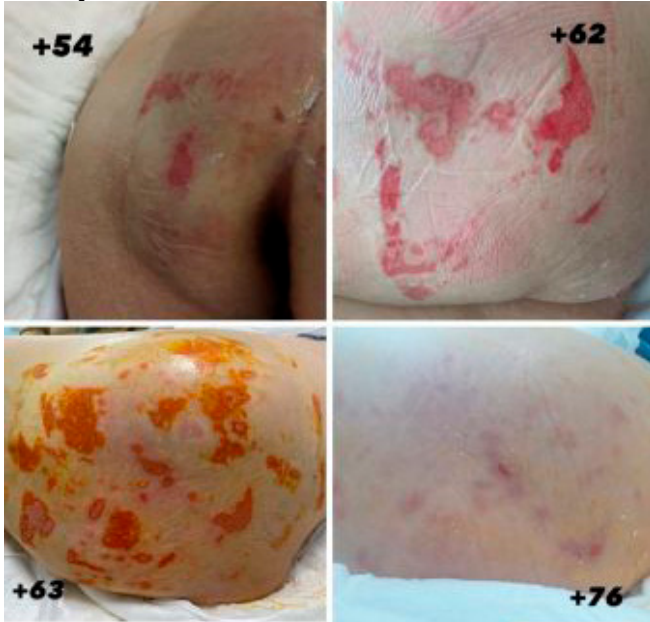
Olgu: 67 y, MDS tanısıyla HLA tam uyumlu gönüllü donörden HKHN yapılan kadın hasta, hazırlık rejimi olarak Fludarabin+Busulfan+Mtx+MA verilmiştir. +11.günde motor kayıp, sol bacakta hareket kısıtlanması, bilinç değişiklikleri tablosu gelişmiş, beyin bt çekirtilmiş ve intra kraniyal hemoraji nedeniyle YBÜ transfer edilmiştir. Genel durumunun düzelmesi üzerine tedavinin devamı için +17.gününde Post-Transplant ünitesine transfer edilmiştir. Hastamız imobil ve sol hemiplejik olarak tedavilerine devam edilmektedir. +54.gününde sakrum bölgesinde kızarıklıklar ve döküntüler olduğu görülmüştür. Mevcut durum dermatoloji tarafından İAD bağlı

dermatit olarak değerlendirilmiştir. Semptomatik tedavi başlanmıştır aynı zamanda hastamızda ishal ve kusma şikayetleri başlamış olup kolonoskopi yapıldığında GVHH rastlanmamıştır.+62.gününde lezyonlar günlük olarak değerlendirildiğinde sakrumdaki lezyon boyun bölgesi ve katater bölgesinde görülmeye başlamış ve lezyonlarda artış olduğu görülmüştür.Semptomatik olarak steroid tedavisi başlanmış dermatolojiye tekrar konsülte edilmiş, cilt biyopsi örneği alınmıştır. Takip sırasında cilt GVHH düşünülen lezyonlar steroid tedavisinden etkin yanıt alınmadığı ve tedaviye bağlı olarak CMV enfeksiyonu geliştiği görülmüştür.Gansiklovir tedavisi başlanmıştır. İlk biyopsi sonucu dermatit ile uyumlu olsa da ikinci biyopsi sonucu ciltte CMV pozitifliği olarak değerlendirilmiştir.Bu süreçte multidisipliner bir yaklaşım ile etkin antiviral, immünsüpresif tedavi ve hemşirelik bakımı hastalığın iyileştirilmesi sürecinde önemli yere sahip olduğu düşünülmektedir.

Sonuç: Ciltteki lezyonları CMV pozitifliği olarak değerlendirilen hastanın hemşirelik bakımı, hastalığın evresine göre değişiklikler gösterebilmektedir. Uygun CMV tedavisinin uygulanmasının yanı sıra, enfeksiyondan koruma, ağrı palpasyonu, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, laboratuvar sonuçlarının yakın değerlendirilmesi, cilt bütünlüğünün nemliliğinin sağlanması korunması, günlük yaşam aktivitelerini yerine getiremeyecek durumda olan hastanın öz-bakımlarının sağlanması ve hasta/hasta yakınları eğitimlerini içerir. Dokuda ve ciltte CMV enfeksiyonu olarak değerlendirilen olguda yeterli literatür verilerine sahip olunamadığından lezyonların evrelendirilmesinde bir skala kullanılamamaktadır. Ciltteki lezyonların değişiklikleri her vardiyada/günde 2 kez değerlendirilerek takip formuna kayıt edilmiştir.Cilt bütünlüğü açısından gün aşırı vucüt silme banyosu/ılık duş yapılması sağlanmıştır.Lezyonlara yönelik antibakteriyel tedavi ile açık bırakılarak günde 2 kez pansuman değişimi sağlanmış pansuman kirlenmesi durumunda tekrardan yenilenmiştir. Sekonder enfeksiyon açısından günlük olarak yatak takımlarının değiştirilmesi, kirlendiği durumda yenilenmesi hastaya tek kullanımlık önlük giydirilmesi temin edilmiştir. Dermatoloji önerisiyle hastaya 45 dakikada bir pozisyon verilmesi sağlanmıştır. Hastanın ağrısı olması durumunda ağrı skalasına uygun değerlendirilip ağrı palapasyonu sağlanmıştır.+76.gününde lezyonların normale döndüğü, skar dokuların oluştuğu görülmüştür.İyi bir hemşirelik bakımı nakil sonrası oluşabilecek komplikasyonların tanınması ve tedavi etkinliğinin artırılmasına katkı sağlar.Hastanın ve yakınlarının tedaviye uyumunu ve katılımlarını kolaylaştırır. HKHN/Post-Transplant hemşiresi erken belirtileri ve bulguları, tedavide yer alan ilaçların yan etkilerini gözlemler. Planlı kontrollü hemşirelik bakımı ve girişimlerinin uygulanması, hastanın prognozunu olumlu yönde etkiler ve yaşam kalitesini artırarak katkı sağlar.

Anahtar kelimeler: hemşirelik, kök hücre nakli, cmv

Sakrum bölgesi



Katater çevresi



■ Lenfoma

P-55

Referans Numarası: 87

LENFOMALI HASTALARDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ HAZIRLIK REJİMİ BUCY-E VE BEAM PROTOKOLLERİNİN RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRMASI

Tuba Güllü Koca¹, Vildan Özkocaman¹, Tuba Ersal¹, Sinem Çubukçu¹, Fazıl Çağrı Hunutlu¹, Şeyma Yavuz¹, Ezel Elgün¹, Fahir Özkalemkaş¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Giriş: Yüksek doz hazırlık rejimini takiben yapılan olog kök hücre nakli (OKİT), relaps/refrakter (R/R) malign lenfomalarda standart tedavidir. Hazırlık rejimleri arasında lenfomalarda BEAM (Karmustin, Etoposide, Sitarabine, Melfalan) protokolü en yaygın olarak kullanılan rejimdir. Kurumumuzda lenfomalarda standart olarak BEAM hazırlık protokolü sonrasında OKİT yapılırken ülkemizde melfalan temininde yaşanan zorluk nedeniyle halihazırda OKİT yapılması planlanmış Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) tanılı hastalara BuCy-E (Busulfan, Siklofosfamide, Etoposide) hazırlık protokolü ile OKİT yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, 2021-2023 yılları arasında BuCy-E ve BEAM hazırlık rejimi ile olog nakle ilerlenmiş 30 hastanın kısa dönem rejim ilişkili toksisite ve yan etkileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metod: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde Ocak 2021 -Aralık 2023 tarihleri arasında OKİT yapılmış HL tanılı (n=12) ve NHL tanılı (n=18) 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hazırlık rejimi olarak BuCy-E almış (n=13) hastalar karşılaştırma grubu olarak BEAM rejimi almış (n=19) benzer demografik özellikleri ve tanıları olan hastalar ile 1:2 oranında eşleştirildi. Hastalardan 28'ine R/R olması nedeniyle 2' sine konsolidatif amaçlı OKİT yapıldı. Hastaların tümünde kök hücre kaynağı periferik kandi. Toksikitenin izlenmesi; 'Common Terminology Criteria For Adverse Events(CTCAE)' kriterlerine göre birden dörde kadar derecelendirilerek yapıldı.

Sonuçlar: BuCy-E ve BEAM kemik iliği nakli hazırlık rejimlerinin karşılaştırmalı analizinde hastaların sonuçları ve yan etkileri açısından önemli farklılıklar ve benzerlikler ortaya çıktı. BuCy-E ile OKİT yapılan hastaların (n=11) dördü kadın (%36 ,4); BEAM ile OKİT yapılan hastaların (n=19) dokuzu kadın idi (%47,4). BuCy-E kolunda yaş ortalaması 41,09±14,13; BEAM kolunda yaş ortalaması 48,63±14,12 olarak bulundu. BuCy-E kolunda (n=11) 4 hasta (%36,4) HL, 7 hasta (%63,6) NHL tanılı; BEAM kolunda 8 hasta (42,1) HL, 11 hasta (%57,9) NHL tanılıydı. Nörotoksiste BuCy-E kolunda hastaların %18,2' sinde (n=2) ortaya çıktı, Hepatotoksiste BuCy-E kolundaki hastaların %27,3' ünde (n=3) ortaya çıktı. BEAM alan grupta febril nötropeni görülme oranı %89,5(n=17) ile daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı idi. BEAM kolunda fungal enfeksiyon oranı %15,8(n=3) ile

daha yüksek saptandı. BuCy-E kolunda Grade 3-4 mukozit ortaya çıkmadı ancak BEAM kolunda %15,8(n=3) oranında Grade 3-4 mukozit tespit edildi. Grade 3-4 diyare BEAM grubunda %21,1(n=4) BuCy-E kolunda ise %18,2(n=2) olarak ortaya çıktı. Verilen kök hücre sayısı, engraftman süreleri, kan ürünü ihtiyacı ve nakil yatış gün sayıları arasında istatistiki fark yoktu.

Tartışma: Bu raporda, OKİT uygulanan lenfomalı hastalar için kullanılan BuCy-E ve BEAM hazırlık rejimi arasındaki morbiditeyi, kısa dönem rejim ilişkili toksisiteyi retrospektif olarak karşılaştırdık. Ülkemizde melfalan teminindeki sıkıntılar nedeniyle OKİT hazırlık rejimi olarak BEAM yerine, melfalan içermeyen BuCy-E rejimi almış hastaların kısa dönem rejim ilişkili toksisite verilerinin; benzer yaş ve tanı özelliği olan BEAM almış bir grup ile karşılaştırıldığı bu çalışmada, BuCy-E rejiminin erken dönem toksisite ve yan etki verilerini BEAM rejimi ile değerlendirmeyi amaçladık. Şiddetli mukozit ve şiddetli diyare gibi zorlayıcı yan etkilerin BuCy-E rejiminde daha az oranda görülmesi, febril nötropeninin BEAM rejiminde daha yüksek oranda ortaya çıkması; erken dönem verileri bakımından BuCy-E rejimini tercih edilebilir bir alternatif olarak düşündürmektedir. İki grup arasında etkinlik bakımından bir karşılaştırma için uzun dönem verilerimiz henüz oluşmadığından iki hazırlık rejiminin hastalaksız sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine olan etkileri değerlendirilememiştir. BuCy-E'nin BEAM ile uzun dönem verileri bakımından karşılaştırıldığı daha fazla hasta içeren uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: otolog transplant, lenfoid maligniteler, hazırlık rejimi

Kaynaklar

- Kim KH. Busulfan, Melphalan, and Etoposide (BuME) Showed an Equivalent Effect to Busulfan, Cyclophosphamide, and Etoposide (BuCE) as Conditioning Therapy for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed or High-Risk Non-Hodgkin's Lymphoma: A Multicenter Randomized Phase II Study by the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL). Cancer Res Treat. 2023 Jan;55(1):304-313. doi: 10.4143/crt.2022.004. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35381164; PMCID: PMC9873313.
- Colita A. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. Front Oncol. 2019 Sep 10;9:892. doi: 10.3389/fonc.2019.00892. PMID: 31552193; PMCID: PMC6746965.
- Kim KH. Treatment with intravenous busulfan, melphalan, and etoposide followed by autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter study from the consortium for improving survival of lymphoma. Transpl Int. 2020 Oct;33(10):1211-1219. doi: 10.1111/tri.13664. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32479690.

Demografik veriler

Tablo 1. Hazırlık rejimlerine göre hastaların demografik verilerinin karşılaştırması

	BuCy-E (n=11)	BEAM (n=19)	p
Cinsiyet, Kadın, n(%)	4 (36,4)	9(47,4)	0,558
Yaş	41,09±14,13	48,63±14,12	0,170*
Nakil yaşı	40,55±14,25	47,74±14,19	0,192*
Tanı, n(%)			0,102
Hodgkin Lenfoma	4(36,4)	8(42,1)	
Marjinal zon Lenfoma	1(9,1)	3(15,8)	
DBBHL	4(36,4)	0(0)	
PTHL	1(9,1)	3(15,8)	
Foliküler Lenfoma	1(9,1)	2(10,5)	
Mantle Hücreli Lenfoma	0(0)	3(15,8)	

DBBHL: diffüz büyük b hücreli lenfoma, PTHL: Periferik T-hücreli Lenfoma CMV: sitomegalovirus, D: Diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, KCTx: karaciğer nakli, *: Student-T test,

Toksisite ve yan etki profili

Tablo 2. Grupların yan etki ve Toksisite açısından karşılaştırması

	BuCy-E (n=11)	BEAM (n=19)	p
Kardiyotoksisite, n(%)	0(0)	0(0)	N/A
Nörotoksisite, n(%)	2(18,2)	0(0)	0,054
Hepatotoksisite, n(%)	3(27,3)	0(0)	0,016
Nefrotoksisite, n(%)	0(0)	0(0)	N/A
Febril Nötropeni, n(%)	6(54,5)	17(89,5)	0,029
CMV, n(%)	1(9,1)	0(0)	0,181
Fungal Enfeksiyon, n(%)	1(9,1)	3(15,8)	0,603
Mukozit, n(%)			0,370
Yok	6 (54,5)	8(42,1)	
Grade 1-2	5(45,5)	8(42,1)	
Grade 3-4	0(0)	3(15,8)	
Bulantı, n(%)			0,629
Yok	4(36,4)	5(26,3)	
Grade 1-2	5(45,5)	12(63,2)	
Grade 3-4	2(18,2)	2(10,5)	
Kusma, n(%)			0,231
Yok	6(54,5)	5(26,3)	
Grade 1-2	4(36,4)	13(68,4)	
Grade 3-4	1(9,1)	1(5,3)	
Diyare, n(%)			0,084
Yok	4(36,4)	1(5,3)	
Grade 1-2	5(45,5)	14(73,7)	
Grade 3-4	2(18,2)	4(21,1)	
Komorbidite, n(%)			0,134
Yok	8(72,7)	16(84,2)	
DM	0(0)	1(5,3)	
HT	2(18,2)	0(0)	
KAH	0(0)	2(10,5)	
KCTx	1(9,1)	0(0)	

Nakil ilişkili veriler

Tablo 3. Gruplar arası nakil ilişkili verilerin karşılaştırması

	BuCy-E (n=11)		BEAM (n=19)		p
	Mean±SD	Median(min-max)	Mean±SD	Median(min-max)	
Verilen kök hücre sayısı (10 ⁶)	5,31±1,46	4,6(3,7-8,4)	6,29±3,02	4,7(3,68-14,4)	0,611‡
Trombosit engraftman günü	14,27±2,53	14(12-21)	14,84±3,48	14(10-21)	0,735‡
Nötrofil engraftman günü	11,82±0,87	12(11-13)	11,32±1,16	11(9-14)	0,250‡
Nakil yatış gün sayısı	19,73±4,9	18(14-31)	18,21±3,03	18(13-24)	0,302*
Kullanılan Eritrosit sayısı	0,5±0,82	0(0-2)	0,74±0,99	0(0-3)	0,703‡
Kullanılan Trombosit sayısı	5,18±2,99	4(2-12)	5,21±3,11	4(2-16)	0,996‡

*: Student-T test, ‡: Mann-Whitney U Test

■ Akut Lösemi

P-56

Referans Numarası: 88

ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA SEREBRAL TOKSOPLAZMOZ: OLGU SUNUMU

Nigar Taşçıyeva¹, Ash Yüksel Öztürkmen², Yunus Çatma¹, Elif Aksoy², Fahmi Hindilerden², İpek Yönel Hindilerden¹, Meliha Nalçacı¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi Suam Hematoloji Kliniği

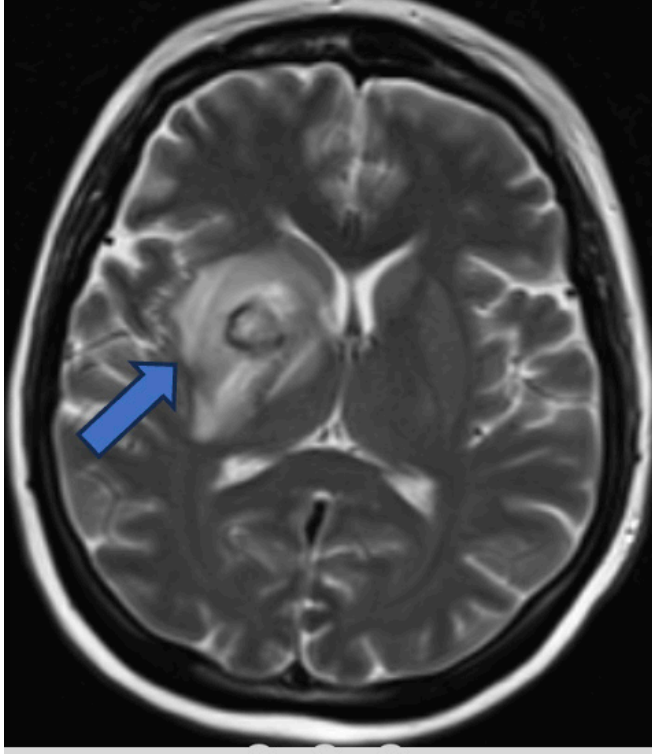
Serebral toksoplazmoz, çoğunlukla edinilmiş immün yetmezlik sendromunda (AIDS) ortaya çıkmakla beraber, immünsupresif hastalarda görülebilen fırsatçı bir protozoal enfeksiyondur. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları nadir görülmekle beraber bu enfeksiyonlar içinde en sık görüleni toksoplazma ensefalitidir.

32 yaşında kadın hastaya 7+3 indüksiyon kemoterapisine yanıtız yüksek riskli AML tanısı ile FLAG-İDA kurtarma tedavisi uygulandı. FLAG konsolidasyon sonrasında ilk tam remisyonda iken HLA tam uyumlu kız kardeşinden Bu+Cyc HR ardından 28-29 Mart 2023 tarihinde Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKH) uygulandı. Alıcı-verici arasında majör kan grubu uyumsuzluğu vardı (alıcı:O Rh negatif, verici: A Rh negatif). Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) profilaksisi için metotreksat ve siklosporin aldı. Nakil öncesi Ferritin:4870 desferal infüzyonu aldı, grup uyumsuz nakil öncesi Anti-A titresi(IgG):1/1024, nakil öncesi albuminli plazmaferez uygulandı (2 gün plazmaferez sonrası pretransplant Anti-A titresi IgM: 1/16 IgG: 1/128). Nakil sonrasında infaziv fungal enfeksiyon, febril nötropeni, idrar yolu enfeksiyonu, kanda MRKNS üretmesi ile komplike oldu. +34. günde yüzde ve vücudun diğer bölgelerinde birleşme eğiliminde makülopapüler döküntü gelişti (%63 oranında). Akut GVHH (evre 3 derece 2). 1 mg/kg/gün steroid ve siklosporin tedavisi ile tam yanıt elde edildi. Mayıs 2023'de CMV viremi nedeniyle oral valgansiklovir altında sekonder graft yetmezliği, BK virüse bağlı hemorajik sistit ve hipogamaglobulinemi gelişti. Temmuz 2023'de nazal mukozada herpetik lezyonlar ve sol taraflı periorbital ödem ve preseptal selülit için foskarnet ve geniş

antibiyoterapi uygulandı. İmmünsüpresif tedavi altında sitopenik hastada Ağustos 2023'de genital ve gluteal bölgede nekrotik ülserler ve abse gelişti, abse kültüründe enterokok ve pseudomonas aeruginosa üredi. Nekrotik ülserler pseudomonas sepsisine bağlı ektima gangrenosum ile uyumlu bulundu. Kadın doğum, genel cerrahi ve enfeksiyon hastalıklarına danışılarak bakım ve tedavisi düzenlendi. Takibinde kronik GVHH akciğer ve genital tutulum ile komplike oldu. Eylül 2023'de hasta çift görme, ptosis ve ani desatüre olması üzerine yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) interne edilerek entübe edildi. Kraniyal MR'da bazal gangliyonlara, sol lateral ventriküle bası yapan kitlesel lezyon izlendi (Şekil 1). Radyolojik görünüm serebral toksoplazmoz ile uyumlu bulundu. Kanda Anti Toxoplazma IgM negatif, Anti Toxoplazma IgG pozitif saptandı. Beyin cerrahisi tanısı kraniyal kitleden örnekleme yapmanın lokalizasyon itibari ile tehlikeli olduğunu belirtti. Hastaya Enfeksiyon hastalıkları tarafından bactrim 2x1 iv, primetamin 1x75 mg tb, klindamisin 3x900 mg tablet başlandı. Septik şoka bağlı olarak 3 Ekim 2023 tarihinde YBÜ'de vefat etti.

AHKHN alıcılarında toksoplazmoz insidansı %0,5-6 arasında değişmektedir. Nakil öncesi seropozitif hastaların %16'sında nakil sonrası ilk 6 ay içinde toksoplazmoz aktivasyonu ve %6'sında hastalık gelişebilir. Akut GVHH, toksoplazmoz reaktivasyonun bağımsız risk faktörüdür. Olgumuzda akut GVHH'den sonra gelişen progresif kronik GVHH zemininde uzayan immünsüpresif tedavi altında 6. ayda serebral toksoplazmoz gelişti. Toksoplazmoz, AHKHN sonra yaşamı tehdit eden erken bir komplikasyondur ve erken tanı ve tedavinin yanı sıra, yüksek riskli seropozitif alıcılarda AHKHN sonrası profilaksi önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli, GVHH, toksoplazmoz



Şekil 1. Hastanın kraniyal MR görüntülemesi: sol lateral ventrikül komşuluğunda frontotemporal bölgede 16x14x19 mm boyutlarında T1 ve T2 sekanslarında periferik hipointens santrali hiperintens görünümde periferik kontrast tutan çevresel ödem etkisi izlenen, bazal gangliyonlara, sol lateral ventriküle bası yapan kitlesel lezyon

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-57

Referans Numarası: 92

KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN BK VİRÜSE BAĞLI AĞIR HEMORAJİK SİSTİTTE HEMŞİRELİK BAKIMI: OLGU SUNUMU

Merve Karabulut¹, Elif Ayşe Sürücü¹, Zehra Tosun¹, Tuba Uçkan¹

¹Istanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kök hücre nakli(KHN) yapılan hastalarda Bk-virüs(BKV) hemorajik sistiti, potansiyel bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hemorajik sisti(HS), KHN sonrası ortaya çıkan ve hematüri,dizüri,pollaküri ve subrapubik ağrı

gibi semptom ve bulgularla belirtiler gösteren ciddi bir komplikasyondur. KHN sonrası ortaya çıkan HS'ler uzun süre hastanede kalışın da nedenidir.

Amaç: KHN sonrası gelişen BKV'ya bağlı ağır HS tedavisinde ve bakımında hiperbarik oksijen(HO) tedavisi ve hemşirelik bakımının önemini vurgulamaktır.

Olgu: AML tanılı hasta, HLA 9/10 uyumlu kardeşten KHN yapıldı. Hazırlık rejimi Fludarabin+Busulfan+post cy+mesna olarak kullanıldı. Nakil günü 170 ml ürün 10x10*6 hücre infüze edildi.+6.günüde idrarda yanma tarifledi,hastadan tam idrar tahlili gönderildi.+8.gününde dizüri tarifledi,idrar miktarı,aldığı,çıkdığı, rengi yakın takip edildi.Mesane katateri(3 yollu)takıldı.Hidrasyon tedavisine başlandı.Idrarda ve kanda BKV anlamlı derecede yüksek saptanıp ardan hematüri nedeniyle +18. günde intravezikal Sidofovir tedavisine ve mesane irrigasyonuna başlandı.Sistoskopi ile hematürisine müdahale edilip, sistofix katateri takıldı. Bu süreçte diyaliz ihtiyacı gelişti.+30.günde ağır hematürik tabloya eş zamanlı Sidofovir ve HO tedavisi başlandı.Tooplamda 11 doz Sidofovir ve 20 seans HO tedavisi sonucunda +55.günde hematüri düzeldi,idrar tamamen normale döndü.

Sonuç: HS, KHN sonrası görülebilen,hayatı tehdit edici bir komplikasyondur.Hata bakım sürecinde hemşirenin belirti,bulguları yakından takip edip,erkenden farketmesinin hayatı öneme sahip olduğu görülmektedir. Hemşirelik bakım olarak;Koruyucu izolasyon önlemlerine dikkat edildi. Foley ve sistofix kataterlere bağlı oluşabilecek belirti ve bulgular yakından takip edildi.Genital bölge temizliği aralıdan günlük tüm vücut banyosu sağlandı.Mesane inflamasyonu ve pıhtıya bağlı ortaya çıkan miksiyon güçlüğü sebebiyle oluşan ağrılar düzenli aralıklarla değerlendirildi. Ağrının giderilmesinde pozisyonlar sağlanarak ihtiyaç halinde analjezik ve antieflamtuvar ilaçlarla hastanınrahatlığı ve konforu sağlandı.Mesane irrigasyonu etkin kontrollü bir şekilde yapılmış sağlandı.Yatak içi mobilizasyonu sağlanarak hareket kısıtlılığı giderildi.

Anahtar kelimeler: bk-virüs,hemşirelik,hiperbarik

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-58

Referans Numarası: 94

ALLOJENEİK TRANSPLANT ALICILARINDA BİRİNCİ YIL HİPERFERRİTİNEMİ DÜZEYLERİ VE NAKİL SONUÇLARINA ETKİSİ

Deniz Gören^{1,3}, Vural Kırac², Emine Tülay Özçelik^{1,3}, Mustafa Emre Özçilsa², Nurcan Özçelik³, Mutlu Arat³

¹Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji Bd, İstanbul

²Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İç Hastalıkları Abd, İstanbul

³Istanbul Florence Nightingale Hastanesi, Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

Amaç: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HSCT), birçok hematolojik malign ve non-malign hastalık tedavisinde kullanılan küratif bir yöntem olup, aynı zamanda çeşitli morbidite ve mortalite sebebi olabilen komplikasyonlarla birlikte seyredabilmektedir. Bu komplikasyonları öngörebilmemize yardımcı olabilecek, klinikte kullanımı kolay biyomarker arayışları halen devam etmektedir. Bir akut faz reaktanı olan serum ferritin düzeyleri bu amaçla araştırılmış ve üç ayrı meta-analiz ile, özellikle nakil öncesi hiperferritineminin genel sağkalım ve relaps dışı mortalite açısından olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir (1-3). Bizim çalışmamızda ise, nakil sonrası birinci yılındaki serum ferritin düzeylerinin, nakil sonuçlarına etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

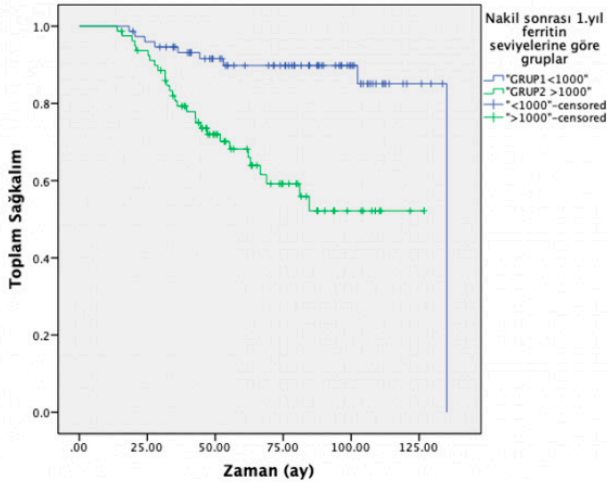
Gereç-Yöntem: Bu çalışma tek merkezli bir retrospektif analiz olup, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi hematopoetik kök hücre nakil ünitesinde 2012-2021 tarihleri arasında allo-HSCT yapılan, nakil sonrası birinci yılını tamamlamış ve 1. yılında serum ferritin değerlerine ulaşılabilen toplam 155 hasta dahil edilmiştir. Hastaların median takip süresi 66.7 aydır. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı gibi demografik özellikleri yanı sıra, nakil verileri, nakil komplikasyonları, nakil öncesi ve sonrası 1. yıldaki ferritin düzeyleri, relaps ve sağkalım bilgileri kaydedilmiştir. Hastalar takiben nakil sonrası ferritin düzeyleri 1000 pg/dL üzeri ve altı olacak şekilde 2 gruba ayrılmış (Grup 1: ferritin <1000 pg/dL ve Grup 2: ≥1000 pg/dL) ve gruplar arası karşılaştırmalı analizler yapılmıştır. Normal dağılan ve dağılmayan verilerin analizinde sırasıyla ki-kare testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmış olup, sağkalım analizleri Kaplan Meier testi kullanılarak yapılmıştır. P değeri <0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 155 hastanın ortalama yaşı 43.8 (±13.6) idi. İlimli bir erkek cinsiyet eğilimi (%56.1) olup, olguların yarısından fazlasını akut lösemi (%60.6) tanılı hastaların oluşturduğu görüldü. HLA uyumlu kardeş vericiden yapılan nakil oranı yaklaşık %40 olup, kök hücre kaynağı olarak büyük oranda periferik kan kullanılmıştı. Hastaların demografik özellikleri ve nakil verilerine ait bilgiler Tablo1’de özetlenmiştir. Serum ferritin düzeylerinin ortalaması nakil öncesi ve nakil sonrası 1. yılda sırasıyla 1309.8 pg/dL (±1037.5) ve 1374.5 pg/dL (±1343.4) olarak bulundu. Nakil sonrası 1. yıldaki ferritin düzeylerine göre 2 ayrı gruba ayrılan hastaların, gruplararası demografik özellikleri ve sağkalım sonuçları Tablo 2’de gösterilmiştir. Grup 1 de toplam 75 hasta, grup 2 de ise 80 hasta mevcuttu. Ortalama serum ferritin düzeyleri grup 1 de 436.9 pg/dL (±266.4) ve grup 2 de 2244.8 pg/dL (±1366.3) idi. Her iki grup arası demografik özellikler ve nakil parametreleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bununla birlikte Grup2’deki hastaların nakil öncesi ferritin düzeylerine bakıldığında ve grup 1’e göre anlamlı derece yüksek olduğu izlenmiştir (p<0.001). Aynı şekilde nakil sonrası 1. yılda ferritin düzeyi 1000 pg/dL’den yüksek olan hastalarda (grup 2) relaps oranlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu, sağkalımın ise daha düşük olduğu izlenmiştir (p<0.001). Her iki grup arasındaki sağkalım verilerini karşılaştıran Kaplan-Meier eğrisi Şekil1’de izlenmektedir. **Sonuç:** Çalışmamızda allo-HSCT sonrası 1. yılda ölçülen 1000 pg/dL ve üzerindeki ferritin düzeylerinin, yüksek relaps oranları ve düşük sağkalım ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bir diğer önemli bulgu, bu hasta grubunun, nakil öncesi ferritin düzeylerinin de anlamlı derecede yüksek oluşudur. Bu sonuç, nakil öncesi ve sonrası süregelen kontrolsüz hiperferritineminin klinik pratikte çok daha fazla dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır. Bulgularımız, nakil sonrası ferritin düzeyini allo-HSCT sonrası hastalar için potansiyel bir prognostik belirteç olarak tanımlayan literatürdeki retrospektif çalışma sonuçlarıyla tutarlı olarak yorumlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Allojeneik kök hücre nakli, Ferritin, Prognoz, Sağkalım

Kaynaklar

1. Wang Z, Jia M, Zhao H, et al. Prognostic impact of pretransplantation hyperferritinemia in adults undergoing allogeneic hematopoietic SCT: a meta-analysis. Bone Marrow Transplant. 2014;49:1339–1340.
2. Guo W, Dong A, He M, et al. A meta-analysis for effects of elevated pre-transplantation serum ferritin on the outcomes in patients under-going hematopoietic stem cell transplantation. Cancer Invest. 2016;34:340–347.
3. Yan Z, Chen X, Wang H, et al. Effect of pre-transplantation serum ferritin on outcomes in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Medicine (Baltimore). 2018;97:e10310.



Şekil1. Nakil sonrası 1. yılda ferritin düzeylerine göre gruplarası sağkalım bulgularını gösteren Kaplan-Meier eğrisi. Her iki grup arasındaki farklılık istatistiksel anlamlı saptanmıştır (p<0.001).

Tablo1. Hastaların demografik özellikleri ve nakil bilgilerine ait veriler

Parametreler	n=155
Yaş (yıl) (SD)	43.8 (±13.6)
Cinsiyet (erkek/kadın) (%)	87/68 (56.1/43.9)
Tanı (%)	
Akut lösemi	94 (60.6)
MDS/KMML	19 (12.2)
Lenfoma	18 (11.6)
Kronik myeloproliferatif hastalık	15 (9.7)
Aplastik anemi	6 (3.9)
Kronik lenfositik lösemi	2 (1.3)
Multiple myeloma	1 (0.7)
Nakil tipi (%)	
Tam uyumlu kardeş	61 (39.3)
Akraba dışı	59 (38.1)
Haploidentik	35 (22.6)
Karnofsky skoru (median)	80 (70-100)
Donör yaşı (yıl) (SD)	37.4 (±12.1)
Donör cinsiyet (erkek/kadın)	95/60 (61.3/38.7)
Kök hücre kaynağı (%)	
Periferik kan	128 (82.6)
Kemik iliği	27 (17.4)
Hazırlık rejimi (%)	
Ablatif (ABL)	124 (80)
Azatılmış yoğunluklu (RIC)	31 (20)
Nakil öncesi hastalık durumu (%)	
Tam remisyon	124 (80)
Çok iyi parsiyel remisyon	4 (2.6)
Parsiyel remisyon	2 (1.3)
Refrakter hastalık (+blastik faz)	25 (16.1)
Nakil sonrası (+100. gün) hastalık durumu (%)	
Tam remisyon	144 (92.9)
Çok iyi parsiyel remisyon	7 (4.5)
Parsiyel remisyon	1 (0.6)
Refrakter hastalık	3 (1.9)
Nakil sonrası (+1 yıl) hastalık durumu (%)	
Tam remisyon	140 (90.3)
Çok iyi parsiyel remisyon	4 (2.6)
Parsiyel remisyon	1 (0.7)
Relapse/Refrakter hastalık	7 (4.5)
Bilinmeyen	3 (1.9)
Akut GVHD (var/yok) (%)	56/99 (36.1/63.9)
Kronik GVHD (var/yok) (%)	73/82 (47.1/52.9)
Kronik GVHD derecesi (n=73) (%)	
Derece I	18 (24.7)
Derece II	47 (64.4)
Derece III	7 (9.5)
Derece IV	1 (1.4)
CMV reaktivasyonu (var/yok) (%)	93/62 (60/40)

Tablo2. Allo-HSCT sonrası birinci yıldaki ferritin değerine göre gruplandırılan hastaların demografik ve sağkalım verileri

Parametre	Ferritin <1000 pg/dL n=75	Ferritin ≥1000 pg/dL n=80	P değeri
Yaş (yıl) (SD)	42.7 (±14.5)	44.7 (±12.9)	0.371
Cinsiyet (erkek/kadın)	38/37	49/31	0.199
Tanı			0.635
Akut lösemi	46	48	
MDS/KMML	10	9	
Lenfoma	9	9	
Kronik myeloproliferatif hastalık	7	8	
Aplastik anemi	2	4	
Kronik lenfositik lösemi	0	2	
Multiple myeloma	1	0	
Nakil donör			0.321
Tam uyumlu kardeş	34	27	
Akraba dışı	25	34	
Haploidentik	16	19	
Donör yaşı (yıl) (std)	36.7 (±10.9)	38.1 (±13.2)	0.483
Donör cinsiyet (erkek/kadın)	47/28	48/32	0.745
Kök hücre kaynağı			0.405
Periferik kan	64	64	
Kemik iliği	11	16	
Hazırlık rejimi			0.237
Ablatif (ABL)	57	67	
Azatılmış yoğunluklu (RIC)	18	13	
Nakil öncesi hastalık durumu			0.398
Tam remisyon	61	63	
Çok iyi parsiyel remisyon	1	3	
Parsiyel remisyon	2	0	
Refrakter hastalık (+blastik faz)	11	14	
Post transplant (1. yıl) hastalık durumu			0.217
Tam remisyon	68	72	
Çok iyi parsiyel remisyon	2	2	
Parsiyel remisyon	1	0	
Relapse/Refrakter	0	4	
Bilinmeyen	2	0	
Akut GVHD (var/yok)	29/46	27/53	0.616
Kronik GVHD (var/yok)	31/44	42/38	0.198
CMV aktivasyonu (var/yok)	38/37	55/25	0.033
Covid enfeksiyonu (var/yok)	16/45	27/42	0.210
Naklin 1. yılından sonraki süreçte relaps (var/yok)	12/63	26/54	0.024
Sağkalım (ex/sağ)	9/66	29/51	0.001
Nakil öncesi ferritin düzeyleri (pg/dL) (SD)	814.7 (±618)	1751.5 (±1132.9)	0.000

Metod: Merkezimizde 2004-2023 yılları arasında AML tanısıyla AKHN yapılan 60 yaş ve üzeri 44 hastanın AKHN sonuçlarını geriye dönük olarak değerlendirdik.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 63 yıl (aralık:60-72yıl) olarak bulundu. 44 hastanın %45,5'i kadın (n:20), %54,5'i (n=24) erkekti. Hasta özellikleri ve nakil sonrası komplikasyonlar Tablo-1'de özetlenmiştir. Hastaların nötrofil ve trombosit engraftman günleri Tablo-2'de özetlenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 21'inde (%47,7) akut GVHH (AGVHH) görüldü. 12 hastada (%27,3) kronik GVHH gelişti. 11 hastada (%25) hastalık nüks etti. Çalışmaya katılan hastaların uzun dönem takiplerinde exitus olan 28 hasta (%63,6) değerlendirildiğinde en sık ölüm nedeninin enfeksiyon olduğu görüldü. Hastaların medyan genel sağkalımı (overall survival, OS) 12,3 ay, 12 aylık OS %52,5, 3 yıllık OS ise %35'ti. Medyan progresyonsuz sağkalım (progression free survival, PFS) 12 ay olarak bulundu.

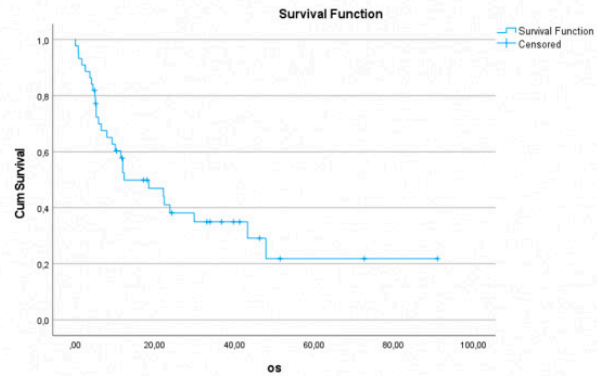
Tartışma: Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar yaşlı fit AML hastalarında allojeneik hematopoetik kök hücre naklinin güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilmesini desteklemektedir

Anahtar kelimeler: yaşlı akut myeloid lösemi, allojeneik hematopoetik kök hücre

Kaynaklar

- 1-Ustun C, et al; To transplant or not: a dilemma for treatment of elderly AML patients in the twenty-first century, Bone Marrow Transplant, . 2013 Nov;48(12):1497-505.
- 2-Choi J. H. et al; Acute Myeloid Leukemia Treatment in the Elderly: A Comprehensive Review of the Present and Future , Acta Haematol (2023) 146 (6): 431–457.

Resim 1- Hastaların genel sağkalım eğrisi



Resim 1. Hastaların genel sağkalım eğrisi

■ Akut Lösemi

P-59 Referans Numarası: 97

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ TANILI FİT YAŞLI HASTALARDA ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülçin Miyase Sönmez¹, Gül Yavuz Ermiş¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Muhit Özcan¹, Taner Demirel¹, Güldane Cengiz Seval¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut miyeloid lösemi (AML) çoğunlukla yaşlı erişkinlerde görülen hematolojik bir malignitedir. Tek küratif tedavi seçeneği allojeneik hematopoetik kök hücre naklidir (AKHN). Bu çalışmada merkezimizde AKHN yapılan fit yaşlı AML tanılı hastalarımızın sonuçlarını değerlendirdik.

Tablo 1. Hasta özellikleri ve nakil sonrası komplikasyonlar

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	erkek	24	54,5
	kadın	20	45,5
Tanı	AML	33	75
	Sekonder AML	11	25
HLA Uyum	10/10	26 (14 MUD VE 12 AV)	59,1
	9/10	10 (10 MUD)	22,7
	Haplo	7 (7 AV)	15,9
Verici Tipi	Akraba	20 (14 kardeş)	45,5
	Akraba Dışı	24	54,5
Nakil Öncesi Hastalık Durumu	Tam yanıt	28	63,6
	Aktif hastalık	16	36,4
Hazırlık Rejimi	Ablatif	13	29,5
	İndirgenmiş Yoğunlukta	31	70,5
Engraftman	Yok	3	6,8
	Var	41	93,2
Relaps	Yok	33	75
	Var	11	25
Kök Hücre Kaynağı	Periferik Kan	42	95,5
	Kemik iliği	2	4,5
GVHH Profilaksi	CSA+MTX	24	54,5
	CSA+MMF	11	25
	Takrolimus+MMF	7	15,9
	Takrolimus+MTX	1	2,3
	FK506 +MMF	1	2,3
Enfeksiyon	Viral	31	70,4
	Bakteriyel	28	63,6
	Fungal	10	22,7
Akut GVHH	Cilt (4'ünde ≥ grade 2)	12	27,2
	GİS (8'inde ≥ grade 2)	12	27,2
	Karaciğer	4	9
Kronik GVHH	Cilt	4	9
	Oral mukoza	5	11,3
	GİS	5	11,3
	Göz	2	4,5
	Karaciğer	3	6,8
	Akciğer	1	2,3

Tablo 2. Engraftman süreleri (gün)

	Sayı (n)	Minimum	Maksimum	Median
Nötrofil Engraftmanı (gün) >500/mm ³	41	11	44	20
Nötrofil Engraftmanı (gün) >1000/mm ³	41	12	46	22
Trombosit Engraftmanı (gün) >20.000	41	5	32	15

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-60

Referans Numarası: 98

STEROİDE DİRENÇLİ AKUT GİS GVHH RİSK FAKTÖRLERİ, TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE PROGNOZ; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Kaan Talay¹, Emine Merve Savaş^{1,2}, Şeyma Yıldız^{1,2}, Münevver İrem Kök^{1,2}, Zeynep Arzu Yeğin^{1,2}, Zübeyde Nur Özkurt^{1,2}

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut graft versus host hastalığı (aGVHH) özellikle de steroid dirençli olduğunda allojenik kök hücre nakli prognozunu olumsuz etkilemektedir. aGVHH organ tutulumları arasında gastrointestinal sistem tutulumu, tedavi için hastane yatışı gerektirmesi, sıvı elektrolit kaybı, şiddetli hipogamaglobulinemi ile enfeksiyöz komplikasyonlarda artış ve absorpsiyon kapasitesinde azalma ve aynı zamanda tedavi tedavi seçeneklerinin kısıtlı

olması nedenleri ile farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar toplam sağ kalımda olumsuz etkiler ile sonuçlanabilmektedir. Bu çalışmada steroid dirençli aGIS GVHH sıklığı, risk faktörleri, tedavi seçenekleri ve prognozunun dokümanite edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2006-2022 tarihleri arasında allojenik kök hücre nakli yapılan 327 hasta (185 erkek, 142 kadın; ortalama yaş: 40,6±14,3) dahil edildi.

Bulgular: 239 nakil HLA uyumlu kardeş donörden, 60 akraba dışı donörden ve 28 haploidentik donörden yapılmıştı. GVHH profilaksisi 202 hastada siklosporin ve metotreksat, 66 hastada siklosporin ve MMF, 40 hastada eklenen PTCy ve 16 hastada eklenen ATG ile yapıldı. İzlemde 324 hastanın 153'ne (%47,2) akut GVHH tanısı kondu. aGVHH tanısı anında 46 (%30,0) hastada akut GİS GVHH, 74 hastada (%48,3) akut cilt GVHH, 21 hastada (%13,7) akut karaciğer GVHH başlangıç tutulum olduğu ve 12 (%7,8) hastada ise iki ya da üç organ tutulumu olan aGVHH saptandı. aGVHH tanısı sırasında 153 hastanın 33'ü (%21,5) tam doz immüsupresif profilaksi almakta iken, 110'unda (%71,8) immüsupresif doz azaltımı yapılmaktaydı, 9 (%5,8) hastaya donör lenfosit infüzyonu sonrasında, 1 (%0,65) hastaya ise kemoterapi sonrası aGVHH tanısı konuldu. 70 hastada (%45,7) steroid dirençli aGVHH saptandı. Steroid dirençli aGVHH olan hastalarda steroid yanıtı aGVHH hastalarına göre tanı anında GİS tutulumu oranı daha yüksekti (%82,9 ve %17,1) (p=0,041). Steroid dirençli aGVHH için yapılan risk faktörü analizlerinde donör lenfosit infüzyonu (DLI) tedavisi sonrasında gelişen aGIS GVHH tanısı konulan hastalar analiz dışında bırakıldığında tanı anı ve takipte toplam aGIS GVHH tanısı konan 70 (%21,6) hasta mevcuttu. 70 hastanın 26'sında (%37,1) steroid dirençli aGIS GVHH tanımlandı. Steroid dirençli aGIS GVHH olan hastalarda tanı anı GVHH skoru daha yüksek (p=0,07), herhangi bir ko-morbidite varlığı daha sık (p=0,006) ve nötrofil engraftmanı daha erken (p=0,007), steroid öncesi rektosigmoidoskopik biyopside histopatolojik grade daha yüksekti (p=0,009). Patolojik grade ve klinik grade arasında ilişki saptanmadı. Komorbidite skoru, performans skorları ve EBMT skorları farklı değildi. İkinci basamak tedavide toplam yanıt %50 olarak hesaplandı. Ruksolitinib yanıtı %46,7 iken mezenkimal kök hücre (MKH) tedavisi yanıtı %66,7 bulundu. Buna karşın steroid dirençli aGIS GVHH hastalarında ikinci basamak tedavide Ruksolitinib alan hastalarda MKH tedavisi alan hastalara göre toplam sağ kalım olasılığı daha yüksek bulundu (%48,9 ve %22,0; p:0,03). Steroid dirençli akut GİS GVHH olan hastalarda toplam sağ kalım oranı %31,3 iken steroid dirençli olmayan hastalarda %56,7 idi (p=0,006) (Tablo 1).

Sonuç: Steroid dirençli aGIS GVHH yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlemlerin alınması prognozunu düzeltilmesini sağlayabilir. Daha az toksik ve etkili ajanlara erken geçilmesi sağ kalım sonuçlarını düzeltebilir.

Anahtar kelimeler: GVHH, GİS, steroid dirençli

Kaynaklar

1. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American society of blood and marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(8):1150-1163. doi:10.1016/j.bbmt.2012.04.005
2. Zeng K, Brewster R, Kang JB, et al. Acute Steroid-Refractory Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease Is Not Associated With Significant Differences in Gut Taxonomic Composition Compared to Steroid-Sensitive Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease Immediately Before Onset of Disease. Transplant Cell Ther. Published online November 7, 2023. doi:10.1016/j.jctct.2023.11.006
3. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. Blood. 2020;135(20):1739-1749. doi:10.1182/blood.2020004823
4. Holtan SG, Yu J, Paranağama D, et al. Disease progression, hospital readmissions, and clinical outcomes for patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A multicenter, retrospective study. Bone Marrow Transplant. 2022;57(9):1399-1404. doi:10.1038/s41409-022-01736-0

Tablo 1. Sağkalım Sonuçları

	Var	Yok	P	G.A.
Sağ kalım (ay)	Sağ kalım (ay)			
aGVHH	177,0	X	0,001	129,8-157,7
Steroid dirençli aGVHH	177,0	81,0	0,002	116,2-139,2
GIS aGVHH	33,4	177,0	<0,0001	116,2-139,2
Steroid dirençli GIS aGVHH	8,5	92,0	0,006	67,1-114,5

X: ortanca değere ulaşamadı

Hematopoietik Kök Hücreler

P-66

Referans Numarası: 130

HAPLOİDENTİK NAKİLDE HLA UYUMSUZLUK ORANI ARTMASI İLE RELAPS VE SAĞ KALIM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nurcan Özçelik Kürkçü¹, Mutlu Arat¹, Emine Tülay Özçelik^{1,2}, Deniz Gören^{1,2}, Günnur Demircan³

¹İstanbul Florence Nightingale Hastanesi Hematopoietik Kök Hücre Nakil Ünitesi

²Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

³Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Ve Genetik Anabilim Dalı

Amaç: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (Allo-HKHN), konvansiyonel tedavilere dirençli veya yüksek riskli hematolojik malignitelerde ve bazı benign hematolojik hastalıklarda önemli bir küratif tedavi seçeneğidir. Bunun yanı sıra nakil komplikasyonlarının da çeşitli oranlarda artmış mortalite ve morbidite ile birlikte olduğu bilinmektedir. Allo-HKHN'de alıcı verici arasındaki human leukocyte antigens (HLA) uyumu; Graft Versus Host Hastalığı (GVHH), relaps, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım üzerinde kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte HLA uyumlu kardeş donörü bulunmayan hastalar için HLA uyumsuz aile (haplotip uyumlu) donörler günümüzde önemli ve sık kullanılan bir seçenek haline gelmiştir. Bu çalışmamızda haploidentik nakil yapılan hastalarda HLA uyumsuzluk oranı artması ile relaps ve sağkalım verileri arasındaki ilişkinin retrospektif olarak gösterilmesi amaçlanmıştır.

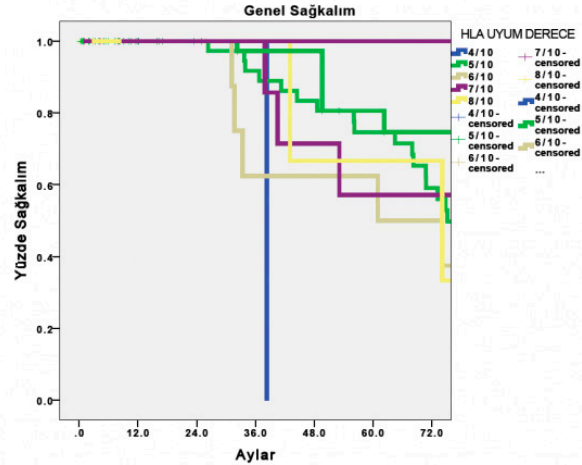
Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Florence Nightingale Hastanesi HKHN Ünitesinde 2013-2021 yılları arasında hematolojik malignite nedeni haploidentik nakil yapılan, 18-70 yaş arası hastalar alındı. Toplam hasta sayısı 95 olup, hastalar en az 12 aylık takip süresini tamamlamış olgulardır. Hastalar HLA uyumsuzluk derecelerine göre 4/10, 5/10, 6/10, 7/10 ve 8/10 uyumlu (antijen/allel uyumsuzluğa sahip) olarak gruplandırıldı. Haploidentik nakilde HLA uyumsuzluk oranlarının hastalıkla ilgili (primer tanı, nakil öncesi hastalık durumu), hasta ve verici ilişkili (yaş, cinsiyet, performans durumu, komorbite, HLA uyumu) ve transplant ile ilişkili (kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi, ATG ve Siklofosfamid kullanımı) faktörlerle; GVHH sıklığı, relaps, hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım ile arasındaki korelasyon incelendi. İstatistiksel analizler için SPSS istatistik programı kullanıldı. Sağkalım verileri Kaplan Meier kullanılarak değerlendirildi. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 40,4 dır. %30,5 'i kadın, % 69,5 'i erkek idi. 36 hasta (%37,9) AML, 30 hasta (%31,6) ALL, 2 hasta (%2,1) KLL, 5 hasta (%5,3) MDS, 17 hasta (%17,9) NHL, 5 hasta (%5,3) HL idi. Nakil öncesi 71 hasta (%74,7) tam remisyon, 4 hasta (%4,2) parsiyel remisyon, 20 hasta (%21,1) refrakter hastalık idi. 83 hastada (% 87,4) miyeloablative, 12 hastada (%12,6) indirgenmiş yoğunlukta hazırlık rejimi uygulandı. Kök hücre kaynağında 55 hastada (%57,9) periferik kan, 40 hastada (%42,1) kemik iliği kullanıldı. HLA uyumsuzluk derecelerine göre; 1'inin (%1,1) 4/10 uyumlu vericiden, 63'ünün (%66,3) 5/10 uyumlu, 15'inin (%15,8) 6/10 uyumlu, 11'inin (%11,6) 7/10 uyumlu, 5'inin (%5,3) 8/10 uyumlu vericiden nakil yapıldığı saptandı. GVHH profilaksisinde 92 hastada (% 96,8) post transplant siklofosfamid, 3 hastada (%3,2) ATG kullanıldı. Nötrofil ve trombosit engraftman (>500 mm³/L, ve >20000 mm³/L) ortalama 18 gün olarak hesaplandı. 4 hastada (%4,2) primer, 2 hastada (%2,1)

sekonder engraftman yetmezliği gelişti. Post transplant +30. gün 81 hasta (%85,3) ve +100. gün 70 hasta (%73,7) tam kimerik idi. Hastaların 35'ininde (%36,8) akutGVHH, 32'sinde (%33,7) kronikGVHH, 73'ünde (%76,8) CMV-aktivasyonu ve 13'ünde (%13,7) hemorajik sistit gelişti. Nakilde HLA uyumsuzluk oranı artması ile akut gvhh, kronik gvhh, relaps ve sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo1). Hastaların 20'sinde (%21,1) relaps izlendi. Haplo KHN'nin 100. gün toplam sağkalım oranı %87,3, 1. yıl %64,2 ve 2. yıl %60 olarak izlenmiştir (Şekil 1).

Sonuç: Haploidentik nakilde HLA Uyumsuzluk oranlarının hastalık ilişkili (primer tanı, nakil öncesi hastalık durumu), hasta ilişkili (hastanın yaşı, cinsiyeti, performans durumu ve komorbite), verici ilişkili (HLA uyumu, yaş, cinsiyet) ve transplant ilişkili (kök hücre kaynağı, hazırlık rejimi, ATG ve Siklofosfamid kullanımı) olarak değerlendirildiğinde hastalıksız sağ kalım, genel sağ kalım, relaps ve Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) sıklığı üzerine anlamlı etkisinin bulunmadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Allojenik Haploidentik HKHN, HLA, Relaps, GVHH



Şekil 1. HLA Uyumsuzluk oranları ile genel sağ kalım verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,347)

Tablo 1. HLA Uyumsuzluk oranları ile Genel sağ kalım, Relaps ve Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) oranları arasındaki ilişki

	4/10 uyumlu	5/10 uyumlu	6/10 uyumlu	7/10 uyumlu	8/10 uyumlu	Toplam n(%)	P değeri
n(%)	1 (1,1)	63 (66,3)	15 (15,8)	11 (11,6)	5 (5,3)	95 (100)	
Akut GVHH	1 (2,85)	24 (68,6)	5 (14,3)	4 (11,4)	1 (2,85)	35 (100)	0,654
Kronik GVHH	0	22 (68,75)	6 (18,75)	2 (6,25)	2 (6,25)	32 (100)	0,759
Relaps	0	13 (65)	2 (10)	5 (25)	0	20 (100)	0,193
Toplam Sağ Kalım (1 yıl)	1 (1,6)	41 (67,2)	9 (14,8)	7 (11,5)	3 (4,9)	61 (100)	0,347

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-66

Referans Numarası: 95

ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA BK VİRÜS İLİŞKİLİ PNÖMONİ OLGUSU

Ulviyya Hasanazade¹, Nidanur Eryigit², Fatima Mahammadli², Yürsa Ağaoğlu², Kıvanç Koruk¹, Öykü Arslan¹, Arif Atahan Çağatay³, İpek Yönel Hindilerden¹, Meliha Nalçacı¹

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 Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası immünsüpresyon döneminde BK virüs ilişkili hemorajik sistit iyi bilinen ve tedavi edilebilen viral bir komplikasyon olmasına rağmen BK virüs ilişkili pnömoni oldukça nadir ve fatal bir komplikasyondur.

Olgu: Orta 1 riskli (R-IPSS) MDS tanılı 60 yaşında erkek hastaya 3 kür Azasitidin tedavisi sonrası replasman gerekliliğinin devam etmesi üzerine endikasyon dışı onam alınarak Treosulfan+Fludarabin hazırlama rejiminden sonra haploidentik uyumlu 32 yaşındaki kızından 23/09/2023'de

AHKHN yapıldı. GVHH profilaksisi olarak post-transplant siklofosamid (50 mg/kg/gün iki gün), takrolimus ve MMF uygulandı. Alıcı kan grubu 0 Rh pozitif, verici kan grubu A Rh pozitif ve Anti-A titresini düşürmek için nakilden önceki gün plazmaferesis yapıldı. AHKHN sonrası erken dönemde febril nötrofopeni, invaziv fungal infeksiyon, kanda fusarium üremesi, hemorajik sistit, edinisel hipogamaglobulinemi, CMV viremis ile komplike oldu. +19'da nötrofil ve +26'da trombosit engraftmanı oldu. Nakil sonrası +15.günde hemorajik sistit nedeni ile bakılan idrar BK virus PCR değeri 293 968 788 kopya/mlt saptandı. Kanda BKV-PCR saptanmadı. Eş zamanlı hastanın ateş ve CRP artışı, kan kültüründe küf: Fusarium üremesi ve akciğer tomografisinde fungus topu ile uyumlu görüntü izlendi ve kan Galaktomannan düzeyi 4 olarak raporlandı. Hastaya L-Amfoterisin-B tedavisi tedavisi başlandı. Tedavi süresince galaktomannan değerleri dalgalı seyir gösterdi, 4. haftada çekilen radyolojik görüntüde fungus topu görünümü ve yüksek galaktomannan titresini devam etmesi üzerine ikili anti-fungal tedavi L-Amfoterisin B ve Vorikonazol ile devam edildi. CMV viremis nedeni ile başlanan gansiklovir altında derin sitopeni geliştiği için tedavi foskarnet ile değiştirildi. Takiplerinde kandaki fusarium üremesi kayboldu. Foskarnet tedavisi altında akut böbrek yetmezliği gelişmekle beraber hastanın hemodiyaliz ihtiyacı olmadı. Bu süreçte kontrol idrar BK virus PCR: 497 936 612 milyon/mlt saptandı. Ağır trombositopeni ve hipoksemi nedeni ile hastaya bronkoskopi yapılamadı. Kontrol Toraks HRCT'sinde bilateral akciğer parenkiminde üst loblarda baskın olmak üzere sentriasiner paraseptal amfizematöz değişiklikler, sol akciğerdeki fungus topunda regresyon, sağ akciğer orta lobda fissür komşuluğunda buzlu cam alanları saptandı (Şekil 1). Solunum yetmezliği olan dönemde çekilen görüntülemesi viral pnömoni ile uyumlu olarak yorumlandı. Foskarnet tedavisi altında olan, kanda CMV-DNA düzeyi negatif olan hastaya bronkoalveolar lavaj (BAL) yapılamadığı için balgam örneğinden gönderilen BK virus örneği pozitif saptandı. Bunun üzerine foskarnet kesilerek BK virus ilişkili pnömoni tanısı ile sifovir başlandı. Naklin +84. gününde akut solunum yetmezliği tablosu ile Yoğun Bakım Ünitesi'ne transfer edilen hasta yatışı süresince ikili antifungal ve sifovir tedavisini aldı. Hasta solunum yetmezliği nedeni +93.günde eks oldu.

Tartışma: BK virus pnömonisi nadir fatal bir hastalık olmasına rağmen tanısı zordur. Kesin bir BK virus enfeksiyonu için biyopsi yapmak gereklidir. Fakat trombositopeni nedeni ile çoğunlukla olgulara biyopsi yapılamamaktadır. BAL veya balgamda BK virus PCR pozitifliği olması tanısal olabilmektedir. Solunum yetmezliği döneminde balgamda BK virus PCR pozitifliği olması ve buzlu cam görünümü ile BK virus pnömonisi düşündüğümüz bir olguyu sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: BK virus, Pnömoni, Allogeneik nakil



Toraks HRCT: bilateral akciğer parenkiminde üst loblarda baskın olmak üzere sentriasiner paraseptal amfizematöz değişiklikler, sol akciğerdeki fungus topunda regresyon, sağ akciğer orta lobda fissür komşuluğunda buzlu cam alanları

A

Abbara, M. Adeeb Abbara 100
Ağaoğlu, Yüstra 118
Ağyol, Tuğba Çakı 100
Akarsu, Gülsün 71
Akat, Gülten Korkmaz 106
Akay, Meltem Olga 85, 86
Akbayram, Sinan 34
Akbulut, Hakan 59
Akbulut, Mehmet Hakan 83, 105
Akdeniz, Aydan 106
Akkaya, Bahriye 89
Aksoy, Başak Adaklı 68, 101
Aksoy, Elif 62, 113
Aksoylar, Serap 68
Aksu, Emre 91
Aksu, Nazmiye 85
Akyay, Arzu 68
Akyol, Gülşah 64, 90, 92, 97, 104
Akyürek, Nalan 109
Alacacioğlu, İnci 106
Albayrak, Canan 98
Albayrak, Davut 68, 98
Al, Işık Odaman 89
Alışkan, Hikmet Eda 66
Anak, Sema 89
Antmen, Bülent 68
Arat, Mutlu 114, 118
Ar, Muhlis Cem 63, 77, 80, 96, 108
Arslan, Önder 65, 81, 82, 83, 87, 88, 116
Arslan, Öykü 103, 104, 118
Aslan, Fatma 68
Atagündüz, Işık 95
Ataş, Ünal 106
Atay, Abdullah Avni 85, 108
Atay, Avni 68
Atay, Memiş Hilmi 79
Avcı, Duygu Nurdan 92, 102
Avcı, Suna 98, 100
Aydın, Mürüvvet Seda 66
Aydın, Şeniz Öngören 80
Aydoğan, Merve 59, 60, 105
Aydoğdu, Selime 89
Aykaş, Fatma 106
Aytan, Pelin 95, 104
Ay, Yasin 55, 56
Azap, Özlem 66

B

Bahadır, Ayşenur 2
Balık, Berrin 66
Başlar, Zafer 63, 80
Bayar, Arda 95
Baydar, Mustafa 66, 76
Baydur, Ümran Gül Ayvalık 93
Bayhan, Turan 73
Bayram, Nihan 89
Baysal, Serpil 64
Beköz, Hüseyin Saffet 14
Bektaş, Meral 82, 102
Bektaş, Melis 81
Bektaş, Nizamettin 64

Berberoğlu, Merih 69
Beşışık, Sevgi Kalaycıoğlu 62
Bilgili, Nur Seda 104
Bilir, Özlem Arman 73, 82
Boğa, Can 66, 76, 92
Bozdağ, Sinem Civriz 58, 82, 85, 86, 95
Bozkaya, İkbāl Ok 73, 82
Bozkurt, Ceyhan 101
Bulut, Çiğdem 82
Bulut, Meryem Coşar 66
Bülbül, Hale 106
Büyükyatıkçı, Arif Ataberk 98, 100
Büyükyılmaz, Gönül 69

C

Candar, Ömer 110
Can, Ferda 106
Ceran, Funda 66
Cönger, Nihal Kaplan 82, 83

Ç

Çağatay, Arif Atahan 118
Çakmaklı, Hasan Fatih 69, 76
Çalışkan, Merve 65
Çatma, Yunus 103, 113
Çelen, Safiye Suna 68, 72
Çelik, Serhat 106
Çimen, Mehmet Burak 104
Çipe, Funda 101
Çopur, Sıdar 58
Çöp, Esra 93
Çubukçu, Sinem 112
Çukadar, Nursima 90

D

Daloğlu, Hayriye 71, 72
Demircan, Günnur 118
Demirer, Taner 81, 82, 83, 116
Demirkan, Fatih 106
Demiroğlu, Yusuf Ziya 66, 102
Deveci, Burak 106
Deveci, Rumeysa Tuna 56
Dikme, Gürkan 101
Diğer, Tamer 108
Doğan, Ali 106
Doğan, Emrullah 92
Doğan, Tuğçe Acıyer 92
Doğru, Ömer 68
Durusoy, Salih Sertaç 101, 106

E

Ece, Dilek 85, 89, 108
Ece, Dilek Avni 85
Eker, İbrahim 76
Elgün, Ezel 112
Elhan, Atilla Halil 59
Elli, Murat 89
Elverdi, Tuğrul 39, 63, 77, 80, 96, 108
Erbaş, Gonca 61
Erbey, Fatih 28, 68
Ercan, Tarık 98, 100
Erdal, Berna 57

Erdem, Melek 101
Erdem, Ramazan 106
Ermiş, Gül Yavuz 116
Ersal, Tuba 110, 112
Ersoy, Gizem Zengin 101
Ertem, Mehmet 22, 68, 69
Eryiğit, Nidanur 118
Eşkazan, Ahmet Emre 63, 77, 80, 108

F

Ferhanoğlu, Ahmet Burhan 85
Fışgın, Tunç 101
Fidan, Kemal 64, 90, 97, 104
Fisher, Jonathan 56

G

Gazioğlu, Osman Oğuz 64
Genc, Nur İlayda 58
Göçün, Pınar Uyar 109
Gökçebay, Dilek Gürlek 69, 73, 93
Göker, Hakan 106
Gökgez, Zafer 65
Gökmen, Ayla 65, 87, 88
Göksoy, Hasan Sami 63
Gök, Veysel 70, 79, 86, 87, 93
Göl, Deniz Koçak 70, 79, 86, 87, 93
Gören, Deniz 114, 118
Görmez, Yiğithan 79
Gözmen, Salih 32
Güçlü, Naz 84
Güliden, Gamze 55, 56
Güler, Elif 76
Gül, Safa Çağlar 100
Gündüz, Eren 66
Güneş, Ajda 97
Gürman, Günhan 82
Güven, Zeynep Tuğba 103

H

Hasanzade, Ulviyya 104, 118
Hindilerden, Fehmi 62, 113
Hindilerden, İpek Yönel 17, 62, 66, 103, 104, 113, 118
Hunutlu, Fazıl Çağrı 112
Huseynov, Sakhatat 63

I

İltar, Utku 106

İ

İbiş, Deniz Özmen 77, 80, 96, 108
İleri, Dilber Talia 69
İlhan, Çiğdem 66
İlhan, Osman 65, 82
İnanköç, Hanife Nur 85
İnce, Elif 66, 76
İnce, Elif Ünal 69
İnce, İdris 106
İpekçi, Ebubekir Sıddık 97

K

Kaçar, Dilek 69, 73, 82
Kaçmaz, Murat 106
Kalyon, Hakan 58, 85, 86
Kanat, Nesibe Taşer 90, 97, 104
Kanbur, Mehtap 73
Kanbur, Şerife Mehtap 82
Kansoy, Savaş 68
Kantarci, Eda Nuhoğlu 80, 96, 108
Kantarci, Fatma Eda Nuhoğlu 77
Karaatmaca, Betül 73
Karabulut, Merve 111, 114
Karadağ, Fatma Keklik 97
Karagün, Barbaros Şahin 68
Karakuş, Volkan 106
Karakuş, Yasin 85, 108
Karakükçü, Musa 68, 70, 79, 86, 87, 93
Karasu, Gülsün 72
Karataş, Aylin Fatma 106
Karslıoğlu, Yıldırım 78
Katarci, Eda Nuhoğlu 63
Kaya, Zühre 68
Kaymak, Meriç 78, 96
Kayra, Mehmet Vehbi 102
Keklik, Muzaffer 64, 90, 92, 97, 104, 106
Keleş, Şükrü 76
Kestane, Merve 91
Kılıç, Özlem 59
Kılıç, Suar Çakı 36, 84, 89
Kıraç, Vural 114
Kırcalı, Ekin 82
Kırızlar, Hakkı Onur 106
Koca, Tuba Güllü 112
Koçak, Ülker 68
Koç, Begüm Şirin 89
Korkmaz, Ömer 108
Korkmaz, Ümit 64
Koruk, Kıvanç 103, 104, 118
Koyun, Derya 102
Kozan, Esin Oğuz 95
Kozanoğlu, İlknur 66, 76
Kökçü, Gülcen 59, 60
Kök, Müniver İrem 61, 117
Köktürk, Nurdan 61
Köse, Nurhatun 85
Kuşkonmaz, Barış 6
Kuşkonmaz, Bülent Barış 78, 96
Küçükcazda, İlayda 85
Küpesiz, Alphan 76
Küpesiz, Funda Tayfun 68, 76
Kürkçü, Nurcan Özçelik 118

M

Mahammadli, Fatima 118
Malbora, Barış 9, 68, 69, 85, 108
Malkan, Ümit Yavuz 106
Mammadova, Khayala 108
Mehtap, Özgür 106
Melik, Delal 104
Mete, Bilgöl 96
Metin, Ayşe 73
Muz, Dilek 57

N

Nalçacı, Meliha 62, 66, 103, 104, 113, 118
 Ng, Özden Hatırnaz 63
 Ng, Yuk Yin 63

O

Oğuz, Fatma 62
 Okcu, Mevlüde Kurdağ 65
 Okcu, Mevlüde Kurdağ 87, 88
 Ortaboş, Damla 63, 77, 80
 Osmanbaşoğlu, Emre 85, 86
 Ovalı, Ercüment 58

Ö

Öcal, Abdullah Talha 82
 Öngören, Şeniz 77, 108
 Özbacı, Demircan 106
 Özbek, Namık Yaşar 68, 69, 73, 82, 93
 Özcan, Alper 68, 70, 79, 86, 87, 93
 Özcan, Muhit 65, 81, 82, 83, 87, 88, 116
 Özçelik, Emine Tülay 114, 118
 Özçelik, Nurcan 114
 Özçilsal, Mustafa Emre 114
 Özdemir, Muhammed Mustafa 70, 79, 86, 93
 Özdiilli, Kürşat 89
 Özek, Gülcihan 68
 Özince, Rana Berru 77
 Özkalemkaş, Fahir 106, 110, 112
 Özkan, Gülkan 98, 100
 Özkan, Hasan Atilla 98, 100
 Özkan, Tuba 80
 Özkocaman, Vildan 110, 112
 Özkurt, Zübeyde Nur 52, 61, 66, 76, 109, 117
 Özmen, Deniz 63
 Özmen, Hüseyin 64
 Öztürk, Hacer Berna Afacan 106
 Öztürkmen, Aslı 103
 Öztürkmen, Aslı Yüksel 113
 Öztürkmen, Seda 68, 71, 72
 Öztürk, Pelin 80

P

Pınar, İbrahim Ethem 106
 Pınar, Merve Damla 72
 Polat, Merve Gökçen 106

S

Saadi, Zainulabdeen Al 100
 Salihoğlu, Ayşe 63, 77, 80, 108
 Saraç, Mustafa Salih 89
 Sargın, Deniz 62
 Sariaslan, Merve Tellioglu 70, 79, 86, 87, 93
 Sarier, Aysun 61
 Sarier, Zehra 58
 Savaş, Emine Merve 61, 66, 109, 117
 Saydam, Güray 97
 Serin, Sinem 98, 100
 Sert, Berranur 55, 56
 Seval, Güldane Cengiz 59, 60, 81, 82, 83, 105, 106, 116
 Sevinç, Ömür Gökmen 106
 Seydahoğlu, Gülşah 66
 Sezgin, Aslıhan 63
 Sezgin, Gülay 76
 Sivrice, Ayşe Çiğdem 76
 Soydan, Ender 65
 Soyer, Nur 97
 Soysal, Teoman 77, 80, 108
 Sönmez, Gülçin Miyase 116
 Sönmez, Mehmet 91
 Suyarı, Elif 103
 Sürücü, Elif Ayşe 111, 114

Ş

Şahin, Fahri 97
 Şahin, Seda 78, 96
 Şahin, Uğur 65, 87, 88
 Şanlı, Neslihan Mandacı 64, 90, 97, 104
 Şeker, Ali 109
 Şen, Tuğba 59
 Şentürk, Gizem 63
 Şükür, Yavuz Emre 69

T

Taghiyeva, Nigar 113
 Talay, Kaan 117
 Tan, Taner 58, 85, 86, 95
 Taştan, Cihan 55, 56
 Tekin, Tuba Özkan 77
 Tekkeşin, Funda 89
 Temiz, Fatma 95
 Teymur, Tarık 55, 56
 Tezer, Nihan 71
 Tiryaki, Tarkan Onur 62, 66, 103, 104
 Tokgöz, Yavuz 78
 Toksöz, Nebi 108
 Topçuoğlu, Pervin 30, 59, 60, 81, 82, 83, 105, 116
 Toprak, Selami Koçak 59, 60, 81, 82, 83, 105, 106, 116
 Toptaş, Tayfur 95
 Tosun, Zehra 111, 114
 Totik, Nazlı 66
 Töbü, Mahmut 97
 Tuğlular, Ayşe Tülin 95
 Tunçcan, Özlem Güzel 61
 Turan, Raife Dilek 55, 56

U

Uçkan, Tuba 111, 114
 Ural, Selin Merih 87, 88
 Uruşak, Ada 100
 Usta, Tuğba 103
 Uygun, Vedat 68, 71, 72

Ü

Ünal, Ali 64, 66, 90, 92, 97, 104
 Ünal, Ekrem 87
 Ünsal, Şerife Emre 90, 97, 104
 Üre, Ümit Barbaros 85, 86

V

Vural, Filiz 97
 Vuran, Ece Tuğba 69

Y

Yalçın, Koray 68, 72
 Yamalıoğlu, Zeynep Doğusan 108
 Yaman, Yöntem 89
 Yavaşoğlu, Filiz 66
 Yavuz, Şeyma 112
 Yeğin, Zeynep Arzu 44, 61, 66, 109, 117
 Yenihayat, Emel Merve 106
 Yeral, Mahmut 66, 67, 92, 102
 Yesilaltay, Alpay 57
 Yesilipek, Akif 72
 Yeşilipek, Akif 71, 72
 Yetemen, Seda Karaaslan 110
 Yetkin, Fatih 104
 Yıldırım, Mihriban 90, 97, 104
 Yıldırım, Ömer Aydın 101
 Yıldırım, Yasin 82, 83
 Yıldız, Şeyma 61, 66, 109, 117
 Yılmaz, Asu Fergün 95
 Yılmaz, Ebru 68, 70, 79, 86, 87, 93
 Yılmaz, Eymen 69
 Yılmaz, Mehmet 101
 Yücesan, Akif 89
 Yüksel, Meltem Kurt 59, 60, 76, 81, 82, 83, 105, 116
 Yüksel, Merve 60, 83

Z

Zhumatayev, Suleimen 72
 Zumatayev, Suleimen 72



Türk Hematoloji Derneği

BİLİMSEL SEKRETERYA

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 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

Web: www.serenas.com.tr