



# 13. ULUSAL KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU ve HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

Tartışmalı Konular ve Zor Olgular Kursu

1 Nisan 2021

Kök Hücre Donörü Araştırmaları Eğitim Kursu

2 Nisan 2021

7. Transplantasyon Koordinatörleri Kursu

2 Nisan 2021

13. Kemik İliği Transplantasyon ve Aferez Hemşirelik Eğitim Programı

3 Nisan 2021



2 - 3 Nisan 2021



BİLDİRİ ve KONUŞMA METİNLERİ KİTABI



### **BİLİMSEL SEKRETERYA**

#### **Türk Hematoloji Derneği İktisadi İşletmesi**

Adres: Turan Güneş Bulv. İlbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (eski 613. Sok.) No: 8  
Çankaya - ANKARA

Tel: +90 312 490 98 97 / 0506 948 46 22

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.**

Adres: Hilal Mah. Cezayir Cad. No:13, 06550 Yıldız, Çankaya - Ankara / Türkiye

Tel: +90 312 440 50 11

Faks: +90 312 441 45 62

E-posta: info@thdkitht2021.org

Web: www.serenas.com.tr

## TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

**BAŞKAN** Güner Hayri Özsan

**II. BAŞKAN** Şule Ünal Cangül

**GENEL SEKRETER** Muhlis Cem Ar

**ARAŞTIRMA SEKRETERİ** Meltem Kurt Yüksel

**SAYMAN** Reyhan Küçükkaya

**ÜYE** Neslihan Andıç

**ÜYE** Leylagül Kaynar

## TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTE BAŞKANLARI

Bilimsel Alt Komiteler	Başkan	Sekreterleri
<b>Akut Lösemiler Bilimsel A.K.</b>	<i>İnci Alacacioğlu</i>	<i>Şebnem Yılmaz Volkan Karakuş</i>
<b>Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel A.K.</b>	<i>Yeşim Oymak</i>	<i>Gül İlhan</i>
<b>Hematolojide Enfeksiyonlar ve Destek Tedavileri Bilimsel A. K.</b>	<i>Sinem Civriz Bozdağ</i>	<i>İtir Şirinoğlu Demiriz Sinan Demircioğlu Güldane Cengiz Seval Nur Soyer</i>
<b>Hematopatoloji Bilimsel A.K.</b>	<i>Nalan Akyürek</i>	<i>Fulya Öz Puyan</i>
<b>Hemofili Bilimsel A.K</b>	<i>Ahmet Muzaffer Demir</i>	<i>Ayşegül Ünüvar Fatma Burcu Belen Apak Aydan Akdeniz Elif Gülsüm Ümit</i>
<b>Hemostaz-Tromboz Bilimsel A.K.</b>	<i>Reyhan Küçükkaya</i>	<i>Serkan Güvenç Demet Çekdemir Esra Turan Erkek Neslihan Karakurt Hilmi Erdem Gözden</i>
<b>İmmünohematoloji Bilimsel A.K.</b>	<i>Meral Beksaç</i>	<i>Gülderen Yanıkkaya Demirel</i>
<b>Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel A. K.</b>	<i>Işık Kaygusuz Atagündüz</i>	<i>Beyhan Durak Aras Tayfur Toptaş Asu Fergün Yılmaz</i>
<b>Kök Hücre Nakli Bilimsel A.K.</b>	<i>Can Boğa</i>	<i>Musa Karakükçü Hasan Atilla Özkan Alphan Küpesiz</i>
<b>Kronik Myelositer Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler Bilimsel A.K.</b>	<i>Düzgün Özatlı</i>	<i>Ahmet Emre Eşkazan Dilber Talia İleri Gürsel Güneş Yıldız İpek</i>
<b>Laboratuvar Standartları Bilimsel A. K.</b>	<i>Gülderen Yanıkkaya Demirel</i>	<i>Klara Dalva İlknur Kozanoğlu</i>
<b>Lenfoma Bilimsel A.K.</b>	<i>Meltem Olga Akay</i>	<i>Elif Birtaş Atezoğlu Özgür Mehtap Ozan Salim</i>
<b>Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Bilimsel A.K.</b>	<i>Müge Aydın Sayitoğlu</i>	<i>Özden Hatırnaz Ng Ayşe Çırakoğlu</i>
<b>Multipl Myelom Bilimsel A.K.</b>	<i>Ömür Gökmen Sevindik</i>	<i>Hakkı Onur Kırkırlar Ayşe Salihoğlu Utku İltar</i>
<b>Nadir Hematolojik Hastalıklar Bilimsel A.K.</b>	<i>Sema Karakuş</i>	<i>Gül Nihal Özdemir Şule Mine Bakanay Öztürk Eren Gündüz</i>
<b>Transfüzyon Tıbbı-Kan Bankacılığı ve Hemaferes Bilimsel A.K.</b>	<i>Yeşim Aydınok</i>	<i>Neslihan Andiç İbrahim Eker Melike Sezgin Evim Asu Fergün Yılmaz</i>



## İÇİNDEKİLER

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTE BAŞKANLARI .....	IV
ÖNSÖZ .....	VII
KURS PROGRAMI .....	VIII
BİLİMSEL PROGRAM .....	XII
KONUŞMA METİNLERİ .....	1
■ Donör Seçiminde HLA Dışı Kriterler (Diğer Genetik Değerlendirmeler) .....	2
<i>Dr. Ali Uğur URAL</i>	
■ CART Hücre Direnç Mekanizmaları .....	5
<i>Dr. Erden ATILLA</i>	
■ İmmün Plazma Tedavisi .....	11
<i>Dr. Neslihan ANDIÇ</i>	
■ COVID-19 Döneminde Hematopoietik Kök Hücre Nakli Endikasyonları .....	13
<i>Dr. Seval AKPINAR, Dr. Emre TEKGÜNDÜZ</i>	
■ Hemşire Gözü İle Kronik Graft Versus Host Hastalığı (GVHD).....	15
<i>Hem. Nevin ÇETİN</i>	
■ Akut Graft Versus Host Hastalığında Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları .....	18
<i>Dr. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA</i>	
■ Akut ve Kronik Graft Versus Host Hastalığında Cilt Bulguları .....	22
<i>Dr. Sibel ERSOY EVANS</i>	
■ COVID Süresince Kök Hücre Nakli Uygulamalarında Neler Değişti? .....	24
<i>Dr. Nihan Banu AYDANIÇ</i>	
■ COVID Sürecinde SGK Geri Ödemeleri.....	26
<i>Dr. Metin DAĞ</i>	
■ Akut Lösemili Çocuklarda İkinci Nakiller.....	30
<i>Dr. Volkan HAZAR</i>	
■ Ne Zaman Donör Lenfosit İnfüzyonu, Ne Zaman İkinci Nakil? .....	33
<i>Dr. Emel ÖZYÜREK</i>	
■ Myelomda Otolog Nakil, En Uygun Zaman? .....	35
<i>Dr. İtir ŞİRİNOĞLU DEMİRİZ</i>	
■ Multipl Myelom Tedavisinde Yeni Antikor İlaç Konjugatları ve Bispesifik Antikorlar .....	36
<i>Dr. Onur KIRKIZLAR</i>	
■ Çok Yüksek Riskli ALL Olgularında Hematopoietik Kök Hücre Nakli .....	38
<i>Dr. M. Akif YEŞİLİPEK</i>	
■ Çok Yüksek Riskli Pediatrik ALL'de HKHN mi CART Hücre mi? .....	41
<i>Dr. S. Sema ANAK</i>	
■ Hücresel Tedavi Otolog Kök Hücre Naklinin Yerini Alır mı? Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma.....	44
<i>Dr. Deniz GÖREN ŞAHİN</i>	
■ Transfüzyon Bağımlı Talasemi Hastalarında Mikst Kimerizm, Sağaltımı ve Prognoz.....	46
<i>Dr. Gülsün KARASU</i>	
■ Nakil Sonrası İmmün Rekonstitüsyon .....	49
<i>Dr. Türkan PATIROĞLU</i>	
■ Lösemide Transplant Sonrası Relaps Yönetimi .....	51
<i>Dr. Tunç FIŞGIN</i>	
■ Mantle Hücreli Lenfomada Otolog Nakil 1. Sıra.....	54
<i>Dr. Elif BİRTAŞ ATEŞOĞLU</i>	

■ COVID 19 ve Kök Hücre Nakli .....	56
<i>Tuğba ŞEN</i>	
■ Kök Hücre Nakli Servislerinde Enfeksiyon Koruma Yöntemleri .....	61
<i>Handan DEMİROĞLU</i>	
■ Kök Hücre Nakli İçin Hasta Hazırlığı.....	64
<i>Hülya ÇAKIR</i>	
■ Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Aşılama.....	67
<i>Solmaz ZEYBEKÇİ</i>	
■ Transplant Sürecinde Sık Kullanılan İlaçlar ve Etkileşimleri .....	71
<i>İlke BIÇAKÇI</i>	
■ Transplant Hastalarında Kas Erimesi ve Güçsüzlüğünün Önlenmesi ve Önemi .....	75
<i>Emine DÜBÜŞ</i>	
■ Kök Hücre Nakli Sonrasında Yaşanan Psikososyal Sorunlar .....	79
<i>Mehtap BARAN</i>	
■ Kök Hücre İnfüzyonu ve Karşılaşılan Sorunlar .....	82
<i>Ceylan ACARLAR</i>	
■ Hemşirelik Gözü ile Akut GVHH .....	86
<i>Ayşe KOBAK</i>	
■ Nakil Hemşiresi Olmak; İşimi Seviyorum Ama Tükenmişlik ve Yorgunluk Nasıl Toparlanır? .....	89
<i>Hümeysra SAYIM</i>	
SÖZLÜ BİLDİRİLER .....	91
E-POSTER BİLDİRİLER .....	141
YAZAR DİZİNİ .....	162

## ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

13. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücrel Tedaviler Kongresi tüm dünyayı etkisi altına alan COVID-19 pandemisi nedeniyle sanal olarak düzenlenmektedir. 13. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücrel Tedaviler Kongremiz, ülkemizde 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 1 Nisan 2021 tarihinde yapılacak "Tartışmalı Konular ve Zor Olgular Kursu" ile başlayacağız.

Birbirinden değerli konuşmacı ve oturum başkanları ile bilimsel programda konuları ayrıntılı olarak inceleyecek ve güncel gelişmelerle birlikte sorunlarımızı paylaşacak ve çözüm yolları arayacağız.

Çalışma hayatımızda bizlere destek olan değerli hemşire ve veri yöneticileri de bu kongrede bizlerle birlikte olacak. Kongremiz kapsamında onlar için bu sene de "7. Transplantasyon Koordinatörleri Kursu" ve "13. Kemik İliği Transplantasyon ve Aferez Hemşirelik Eğitim Programı" düzenliyoruz. Ayrıca 2 Nisan 2021 tarihinde bu sene ilk defa "Kök Hücre Donörü Araştırmaları Eğitim Kursu" düzenlenecek.

Kongre programının hazırlığında tüm emeği geçenlere, kongre sekreterlerine, kongre organizasyon komitesine, ödül jürisine ve tüm oturum başkanı ve konuşmacılar ile siz değerli katılımcılara en içten teşekkürlerimi sunarım.

Keyifli bir kongre geçirmeniz dileğiyle...

**Prof. Dr. Güner Hayri Özsan**

Türk Hematoloji Derneği Başkanı-Kongre Başkanı

## KURS PROGRAMI

## TARTIŞMALI KONULAR VE ZOR OLGULAR KURSU

SAAT	1 Nisan 2021 Perşembe	
13:55-14:00	<b>Açılış:</b> Güner Hayri Özsan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)	
14:00-15:30	<b>KOMPLİKASYON OTURUMU</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Reyhan Küçükçaya (İstanbul), Filiz Vural (Ege Üniversitesi, İzmir) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Katetere Bağlı Tromboz Gelişen Hastada Nakil Yönetimi:</b> Sinan Demircioğlu (Necmettin Erbakan Üniversitesi, Konya)</li> <li>• <b>BOB:</b> Füsün Gediz (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir)</li> <li>• <b>Allo Nakil Hastamın Bilirübini Yükseldi, Kilosu Arttı:</b> İpek Yönel Hindilerden (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)</li> <li>• <b>Allo Nakil Hastamda Kanlı İshal Gelişti:</b> Orhan Kemal Yücel (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)</li> </ul>	
15:30-15:45	ARA	
15:45-16:30	<b>ENGRAFMAN OTURUMU</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Hale Ören (Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir), Mehmet Sönmez (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nakil Hastasında Uzamış Sitopeni-Engrafman Yetmezliği?:</b> Nur Akad Soyer (Ege Üniversitesi, İzmir)</li> <li>• <b>Engrafman Dönemi Ateş:</b> Barış Kuşkonmaz (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)</li> </ul>	
16:30-16:45	ARA	
16:45-17:30	<b>ENFEKSİYON OTURUMU</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Mustafa Pehlivan (Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep), İrfan Yavaşoğlu (Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Transplant Hastalarında COVID Aşılama Zamanlaması:</b> Ender Soydan (Ufuk Üniversitesi, Ankara)</li> <li>• <b>Transplant Hastalarında COVID Deneyimleri:</b> Sinem Civriz Bozdağ (Ankara Üniversitesi, Ankara)</li> </ul>	
17:30-17:45	ARA	
17:45-18:45	<b>DÜŞÜK DERECELİ LENFOMA OTURUMU</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Önder Arslan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Fatih Demirkan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Genç Nüks KLL'li Hastaya Allojenik Nakil Yapalım mı?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Evet:</b> Nur Hilal Büyükkurt (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)</li> <li>- <b>Hayır:</b> Celal Acar (Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çanakkale)</li> </ul> </li> <li>• <b>Genç Nüks Folliküler Lenfomalı Hastaya Allojenik Nakil Yapalım mı?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Evet:</b> Murat Albayrak (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi)</li> <li>- <b>Hayır:</b> Emel Gürkan (Çukurova Üniversitesi, Adana)</li> </ul> </li> </ul>	<b>PEDİATRİK VAKALAR OTURUMU</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Şule Ünal Cangül (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Ülker Koçak (Gazi Üniversitesi, Ankara) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Olgu 1- Diamond Blackfan Anemili Hastam Var, HLA Uygun Kardeşi Var:</b> İbrahim Eker (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyon)</li> <li>• <b>Olgu 2- Konjenital Nötropeni Olan Hastam Var, HLA Uygun Kardeşi Var:</b> Mehmet Fatih Erbey (Koç Üniversitesi, İstanbul)</li> <li>• <b>Olgu 3- Haplo Nakil Sonrası Hastamda Akut GvHD Gelişti:</b> Müge Gökçe (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul)</li> </ul>

## KURS PROGRAMI

KÖK HÜCRE DONÖRÜ ARAŞTIRMALARI EĞİTİM KURSU	
SAAT	2 Nisan 2021 Cuma
08.30-8:45	<b>AÇILIŞ</b> Güner Hayri Özsan (Türk Hematoloji Derneği Başkanı) Can Boğa (Kök Hücre Nakli Bilimsel Alt Komite Başkanı) Elif Ünal İnce (Donör Araştırmaları Takımı Başkanı)
09:00-10:30	<b>KURS - 1. OTURUM</b> <b>ARAŞTIRMA PROJESİ HAZIRLIĞI OTURUMU</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Musa Karakükcü (Erciyes Üniversitesi, Kayseri), İlknur Kozanoğlu (Başkent Üniversitesi, Adana) • <b>Kök Hücre Donörü Araştırmaları-Yasal Dayanaklar, Başvurular:</b> Sinem Civriz Bozdağ (Ankara Üniversitesi, Ankara) • <b>Kök Hücre Donörü Araştırmalarında Etik Problemler:</b> Şükrü Keleş (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon) • <b>Kök Hücre Donörü Araştırma Tasarımları:</b> Gülşah Seydaoğlu (Çukurova Üniversitesi, Adana)
10:30-10:45	<b>ARA</b>
10:45-12:15	<b>KURS-2. OTURUM</b> <b>DONÖR VERİLERİ OTURUMU</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Burcu Güngör (Medicana International İstanbul Hastanesi, İstanbul), Ali İrfan Emre Tekgündüz (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul) • <b>Kök Hücre Donörü Araştırmaları İçin Veri Toplama:</b> Mutlu Arat (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul) • <b>Veri Güvenliği:</b> Serap Aksoylar (Ege Üniversitesi, İzmir) • <b>Projeler için Araştırma Desteği Bulma:</b> Arzu Fırlar (Başkent Üniversitesi, Ankara)
12:15-12:30	<b>ARA</b>
12:30-14:00	<b>KURS-3. OTURUM</b> <b>VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara), Fatih Köse (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana) • <b>Donörlerde Çok Merkezli Çalışmalar İçin Uyarılar, Sonuçların Analizleri Sırasında Yarışan Faktörlerin Dikkate Alınması:</b> Fatih Köse (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana) • <b>Meta-Analizlerin Değerlendirilmesi:</b> Arzu Kanık (MedicReS Bilimsel Direktörü) • <b>DART İş Akış Basamakları:</b> Elif Ünal İnce (Ankara Üniversitesi, Ankara)
14:00-14:05	<b>KAPANIŞ:</b> Elif Ünal İnce (Ankara Üniversitesi, Ankara)



## KURS PROGRAMI

7. TRANSPLANTASYON KOORDİNATÖRLERİ KURSU	
SAAT	2 Nisan 2021 Cuma
15:00-15:15	<b>AÇILIŞ:</b> Güner Hayri Özsan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)
15:15-16:45	<b>Paydaşlar Oturumu: Uluslararası Gönüllü Donör Süreci, Bürokratik Engeller ve Çözüm Yolları</b> <b>Oturum Başkanı:</b> Fatma Savran Oğuz (İstanbul Üniversitesi, İstanbul) <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Nakil Merkezi Bakışı</b><ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Türkiye:</b> Ceylan Yılmaz (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli)</li><li>- <b>Yurtdışı:</b> Emel Güçyener (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli)</li></ul></li><li>• <b>Tarama Merkezi Bakışı</b><ul style="list-style-type: none"><li>- <b>TRAN:</b> Gamze Ceylan (Ankara Üniversitesi, Ankara)</li><li>- <b>TRİS:</b> Çiğdem Kekik Çınar (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)</li></ul></li><li>• <b>Ödeme Kurumu Bakışı:</b> Nihan Banu Aydanıç (İstanbul Sosyal Güvenlik İl Müdürlüğü Süreyyapaşa Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi Müdürlüğü, İstanbul)</li></ul>
16:45-17:00	ARA
17:00-18:30	<b>Mevzuat Oturumu: Yenilikler</b> <b>Oturum Başkanı:</b> İlknur Kozanoğlu (Başkent Üniversitesi, Adana) <b>TÜRKÖK Güncel Yönergesi:</b> Önder Özen (TC. SB Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı, Ankara) <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SGK Güncel Evraklar (Dökümanlar):</b> Metin Dağ (TC. SGK. Kocatepe Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi, Ankara)</li><li>• <b>Kit Koordinatörlerinin Görev ve Sorumlulukları ile İlgili Düzenleme Gerekliği:</b> Ayşem Kuni (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul)</li></ul>
18:30-18:45	ARA
18:45-19:30	<b>Acil Durumlar Oturumu: Pandemi Süreci</b> <b>Oturum Başkanı:</b> Hakan Özdoğu (Başkent Üniversitesi, Adana) <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>COVID-19 Pandemi Sürecinde Durum Tespit:</b> Nurcan Özçelik (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)</li><li>• <b>COVID-19 Pandemi Sürecinde Acil Eylem Planları:</b> İlknur Kozanoğlu (Başkent Üniversitesi, Adana)</li></ul>
19:30-19:45	ARA
19:45-20:00	<b>Update of the EBMT Registry System:</b> Bas Middelkoop (EBMT, Hollanda)
20:00-20:15	ARA
20:15-20:45	<b>Tam ve Doğru Veri Girişi, TDİS Eğitimi:</b> Fatih Kacıroğlu (TC. SB. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Doku, Organ Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı, Ankara)

## KURS PROGRAMI

### 13. KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON VE AFEREZ HEMŞİRELİK EĞİTİM PROGRAMI

SAAT	3 Nisan 2021, Cumartesi
08:25-08:30	<b>AÇILIŞ:</b> Güner Hayri Özsan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)
	<b>Oturum Başkanı:</b> Sibel Hacıoğlu (Pamukkale Üniversitesi, Denizli)
08:30-08:50	<b>Kök Hücre Nakli ve COVID 19:</b> Tuba Şen (Ankara Üniversitesi, Ankara)
08:50-09:10	<b>Kök Hücre Nakil Servislerinde Enfeksiyon Koruma Yöntemleri:</b> Handan Demiroğlu (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)
09:10-09:30	<b>Kök Hücre Nakli İçin Hasta Hazırlığı:</b> Hülya Çakır (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul)
09:30-09:50	<b>Kök Hücre Nakli Sonrası Aşılama:</b> Solmaz Zeybekçi (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)
09:50-10:05	<b>ARA</b>
	<b>Oturum Başkanı:</b> Eyüp Naci Tiftik (Mersin Üniversitesi, Mersin)
10:05-10:25	<b>Transplant Sürecinde Sık Kullanılan İlaçlar ve Etkileşimleri:</b> İlke Bıçakçı (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)
10:25-10:45	<b>Hematopoyetik Kök Hücre Naklinde Beslenme ve Diyet:</b> Şerife Koçubaba (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul)
10:45-11:05	<b>Transplant Hastalarında Kas Erimesi ve Güçsüzlüğünün Önemi ve Önlenmesi:</b> Emine Dübüş (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)
11:05-11:25	<b>KHN Olan Hastada Psiko-Sosyal Sorunlar:</b> Mehtap Baran (Gazi Üniversitesi, Ankara)
11:25-11:45	<b>Kök Hücre İnfüzyonu ve Karşılaşılan Sorunlar:</b> Ceylan Acarlar (Medical Park Hastanesi, İzmir)
11:45-12:00	<b>ARA</b>
	<b>Oturum Başkanı:</b> Muzaffer Keklik (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)
12:00-12:20	<b>Hemşirelik Gözü ile Akut GvHD:</b> Ayşe Kobak (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)
12:20-12:40	<b>GVHD Dışı Erken Dönem Nakil Komplikasyonları ve Hemşirelik Bakımı:</b> Birsal Küçükersan (Ankara Üniversitesi, Ankara)
12:40-13:00	<b>Hemşirelik Gözü ile Kronik GvHD:</b> Nevin Çetin (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)
13:00-13:30	<b>Nakil Hemşiresi Olmak; İşimi Seviyorum Ama Tükenmişlik ve Yorgunluk Nasıl Toparlanır?:</b> Hümeysra Sayım (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)
13:30-13:50	<b>Sağlık Personelinde Tükenmişlik Sendromu:</b> Psikiyatrist Gözü ile: Berker Duman (Ankara Üniversitesi, Ankara)

## BİLİMSEL PROGRAM

## 2 NİSAN 2021, CUMA

SAAT	SALON A	SALON C
14:30 – 14:45	AÇILIŞ: Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu	
15:00 -16:30	<p><b>OTURUM-1</b>  <b>KÖK HÜCRE OTURUMU</b>  <b>Allojenik Kök Hücre Nakli Donör Seçimi</b>  <b>Oturum Başkanları:</b> Zafer Gülbaş (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli),  Seçkin Çağırğan (Medical Park İzmir Hastanesi, İzmir)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Akraba Dışı Donör Seçimi: 9/10 x 10/10 :</b> Mutlu Arat (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)</li> <li>• <b>En İyi Haplo Verici Kim?:</b> Ayla Gökmen (Medicana International Ankara Hastanesi, Ankara)</li> <li>• <b>Donör Seçiminde HLA Dışı Kriterler (Diğer Genetik Değerlendirmeler):</b> Ali Uğur Ural (Bayındır Söğütözü Hastanesi, Ankara)</li> </ul>	
16:30 – 16:45	ARA	
16:45 – 17:30	<p> <b>UYDU SEMPOZYUMU</b>  <b>Immunglobulin Therapy for Secondary Immun Deficiencies</b>  <b>Moderatör:</b> Nilgün Sayinalp (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)  <b>Konuşmacı:</b> Maria Liga (University Hospital of Patras, Greece)</p>	
17:30 – 17:45	ARA	
17:45 – 19:15	<p><b>OTURUM-2</b>  <b>RELAPS LÖSEMİ OTURUMU</b>  <b>Oturum Başkanları:</b> Osman İlhan (Ankara Üniversitesi, Ankara), İnci Alacacioğlu (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lösemide Relaps Mekanizmaları:</b> Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara)</li> <li>• <b>Lösemide Nakil Sonrası Relaps Önleme Stratejileri ve Tedavileri:</b> Zübeyde Nur Özkurt (Gazi Üniversitesi, Ankara)</li> <li>• <b>CART Hücre Direnç Mekanizmaları:</b> Erden Atilla (Mersin Şehir Hastanesi, Mersin)</li> </ul>	
19:15 – 19:30	ARA	
19:30 – 20:15	<p> <b>UYDU SEMPOZYUMU</b>  <b>Relaps/Refrakter Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinde Blinatumomab</b>  <b>Oturum Başkanı:</b> Yahya Büyükaşık (Hacettepe Ünivresitesi, Ankara)  <b>Konuşmacı:</b> Ant Uzay (Acıbadem Atakent Hastanesi, İstanbul)</p>	
20:15-20:30	ARA	
20:30-21:15		<p> <b>UYDU SEMPOZYUMU</b>  <b>Hematolojik Maligniteli Hastalarda Invazif Fungal Enfeksiyon Profilaksisi- Güncel Gelişmeler</b>  <b>Konuşmacı:</b> Işık Kaygusuz Atagündüz (Marmara Üniversitesi, İstanbul)</p>


## BİLİMSEL PROGRAM

## 3 NİSAN 2021, CUMARTESİ

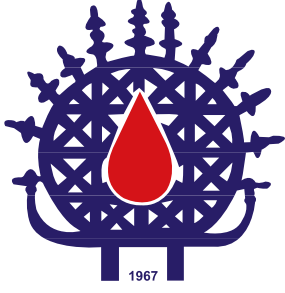
SAAT	SALON A	SALON C
08:00-09:00	<b>OTURUM-3 COVID OTURUMU</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Ahmet Muzaffer Demir ( <i>Trakya Üniversitesi, Edirne</i> ), Deniz Sargın ( <i>Medipol Mega Üniversitesi, İstanbul</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>İmmün Plazma Tedavisi:</b> Neslihan Andıç (<i>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir</i>)</li> <li>• <b>COVID Döneminde Kan Ürünlerinin Temininde Karşılaşılan Zorluklar:</b> Levent Sağdur (<i>Türk Kızılayı Kan Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara</i>)</li> <li>• <b>COVID Döneminde Nakil Endikasyonları:</b> Ali İrfan Emre Tekgündüz (<i>Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul</i>)</li> </ul>	<b>OTURUM-4 PEDIATRİ OTURUMU I GvHD</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Atila Tanyeli ( <i>Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul</i> ), Bülent Antmen ( <i>Acıbadem Üniversitesi, Adana</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Akut GvHD'de Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları:</b> Duygu Uçkan Çetinkaya (<i>Hacettepe Üniversitesi, Ankara</i>)</li> <li>• <b>Akut ve Kronik Graft Versus Host Hastalığında Cilt Bulguları:</b> Sibel Ersoy Evans (<i>Hacettepe Üniversitesi, Ankara</i>)</li> </ul>
09:00-09:15	ARA	
09:15-10:45	<b>OTURUM-5 SAĞLIK OTORİTESİ PANELİ</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Güner Hayri Özsan ( <i>Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir</i> ), Can Boğa ( <i>Başkent Üniversitesi, Adana</i> ) <b>COVID Süresince Kök Hücre Nakli Uygulamalarında Neler Değişti?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>COVID Döneminde TÜRKÖK Uygulamaları ve Sonuçları:</b> Önder Özen (<i>TC. SB Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı, Ankara</i>)</li> <li>• <b>COVID Sürecinde SGK Faturalandırma Bakış Açısı:</b> Nihan Banu Aydanıç (<i>İstanbul Sosyal Güvenlik İl Müdürlüğü Süreyyapaşa Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi Müdürlüğü, İstanbul</i>)</li> <li>• <b>COVID Sürecinde SGK Geri Ödemeleri:</b> Metin Dağ (<i>TC. SGK. Kocatepe Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi, Ankara</i>)</li> </ul>	
10:45-11:00	ARA	
11:00-11:45	 <b>UYDU SEMPOZYUMU</b> <b>Current Consensus of GvHD Management</b> <b>Oturum Başkanı:</b> Ali Ünal ( <i>Erciyes Üniversitesi, Kayseri</i> ) <b>Konuşmacı:</b> Francesca Bonifazi ( <i>University of Bologna, İtalya</i> )	
11:45-12:00	ARA	
12:00-13:30	<b>OTURUM-6 GvHD PROFİLAKSİ ve TEDAVİ OTURUMU</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Mustafa Çetin ( <i>Medstar Antalya Hastanesi, Antalya</i> ), Gülsan Sucak ( <i>Medicalpark Bahçelievler Hastanesi, İstanbul</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Steroid Refrakter Akut GvHD Güncel Yaklaşım:</b> Aynur Uğur Bilgin (<i>Özel Kuru Hastanesi, Ankara</i>)</li> <li>• <b>Kronik GvHD Patofizyoloji ve Tedavisindeki Yenilikler:</b> Zeynep Şahika Akı (<i>Başkent Üniversitesi, Ankara</i>)</li> <li>• <b>Nakil Sonrası Siklofosamid ile GvHD Profilaksinin Haplo Dışı Nakillerde Kullanımı:</b> Leylagül Kaynar (<i>Erciyes Üniversitesi, Kayseri</i>)</li> </ul>	<b>OTURUM-7 PEDIATRİ OTURUMU II İKİNCİ NAKİL</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Tülin Tiraje Celkan ( <i>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul</i> ), Mehmet Ertem ( <i>Ankara Üniversitesi, Ankara</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Selim Hastalıklarda İkinci Nakil:</b> Dilber Talia İleri (<i>Ankara Üniversitesi, Ankara</i>)</li> <li>• <b>Lösemide İkinci Nakil:</b> Volkan Hazar (<i>Medstar Hastanesi, Antalya</i>)</li> <li>• <b>Ne zaman Donör Lenfosit İnfüzyonu, Ne Zaman İkinci Nakil?:</b> Emel Özyürek (<i>Memorial Ankara Hastanesi, Ankara</i>)</li> </ul>
13:30-13:45	ARA	
13:45-14:30	<b>UYDU SEMPOZYUMU</b> <b>Deneyimin Işığında, Zamanın Ötesinde – İnvaziv Fungal İnfeksiyon Yönetimi'nde Geçmişten Bugüne...</b> <b>Moderatör:</b> Fahir Özkalemkaş ( <i>Uludağ Üniversitesi, Bursa</i> ) <b>Konuşmacı:</b> Sinem Civriz Bozdağ ( <i>Ankara Üniversitesi, Ankara</i> )	
14:30-14:45	ARA	

## BİLİMSEL PROGRAM

## 3 NİSAN 2021, CUMARTESİ

SAAT	SALON A	SALON C
14:45-16:15	<b>OTURUM-8</b> <b>MULTIPL MYELOM OTURUMU</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Meral Beksaç (Ankara Üniversitesi, Ankara), Ali Ünal (Erciyes Üniversitesi, Kayseri) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Myelomda Otolog Nakil, En Uygun Zaman?:</b> İtir Şirinoğlu (Demiriz (Istanbul Aydın Üniversitesi, İstanbul)</li> <li>• <b>Multipl Myelom'da Hücre Tedavilerin Yeri:</b> Ömür Gökmen Sevindik (Medipol Üniversitesi, İstanbul)</li> <li>• <b>Multipl Myelom Tedavisinde Yeni Antikor İlaç Konjugatları ve Bispesifik Antikorlar:</b> Onur Hakkı Kırkızlar (Trakya Üniversitesi, Edirne)</li> </ul>	<b>OTURUM-9</b> <b>PEDİATRİ OTURUMU III</b> <b>PANEL – ÇOK YÜKSEK RİSKLİ PEDIATRİK ALL'DE HKHN Mİ CART HÜCRE Mİ?</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Ömer Devocioğlu (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul), Savaş Kansoy (Ege Üniversitesi, İzmir) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HKHN:</b> Mehmet Akif Yeşilipek (Medical Park Hastanesi, Antalya)</li> <li>• <b>CART Hücre:</b> Sema Anak (Medipol Mega Üniversitesi, İstanbul)</li> </ul>
16:15 – 16:30	ARA	
16:30-18:00	<b>OTURUM-10</b> <b>LENFOMA OTURUMU</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Muhit Özcan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Meltem Olga Akay (Koç Üniversitesi, İstanbul) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hücre Tedavi Otolog Kök Hücre Naklinin Yerini Alır mı? Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma:</b> Deniz Gören Şahin (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)</li> <li>• <b>Hodgkin Lenfoma: Otolog Nakil Sonrası Relaps Yönetimi (Nakil Dışı Tedavi):</b> Özgür Mehtap (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)</li> <li>• <b>Hodgkin Lenfomada Allojenik Nakil (En Uygun Donör, Hazırlama Rejimi ve Kök Hücre Kaynağı):</b> Hasan Atilla Özkan (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)</li> </ul>	<b>OTURUM-11</b> <b>PEDİATRİ OTURUMU IV</b> <b>TRANSPLANT SONRASI SORUNLAR</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Gülyüz Öztürk (Acıbadem Atakent Hastanesi, İstanbul), Namık Yaşar Özbek (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Transfüzyon Bağımlı Talasemi Hastalarında Miks Kimerizm, Sağaltımı ve Prognoz:</b> Gülsün Karasu (Medicalpark Hastanesi, Antalya)</li> <li>• <b>Nakil Sonrası İmmün Rekonstitüsyon:</b> Türkan Patroğlu (Özel Lössante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Ankara)</li> <li>• <b>Lösemide Transplant Sonrası Relaps Yönetimi:</b> Tunç Fışgın (Bahçelievler Medicalpark Hastanesi, İstanbul)</li> </ul>
18:00-18:15	ARA	
18:15-19:00	 <b>UYDU SEMPOZYUMU</b> <b>KİT Adaylarında Aşırı Demir Birikimi Yönetimi</b> <b>Oturum Başkanı:</b> Fahri Şahin (Ege Üniversitesi, İzmir) <b>Konuşmacı:</b> Şebnem İzmir Güner (Memorial Şişli Hastanesi, İstanbul)	
19:00-19:15	ARA	
19:15-20:15	<b>OTURUM-12</b> <b>LENFOMA OTURUMU</b> <b>Oturum Başkanları:</b> Burhan Ferhanoğlu (Koç Üniversitesi, İstanbul), Pervin Topçuoğlu (Ankara Üniversitesi, Ankara) <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mantle Hücreli Lenfomada Otolog Nakil</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sıra: Elif Birtaş Ateşoğlu (Koç Üniversitesi, İstanbul)</li> <li>2. Sıra: Selami Koçak Toprak (Ankara Üniversitesi, Ankara)</li> </ol> </li> <li>• <b>Periferik T Hücreli Lenfomada Otolog Nakil</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sıra: Ozan Salim (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)</li> <li>2. Sıra: Tayfur Toptaş (Marmara Üniversitesi, İstanbul)</li> </ol> </li> </ul>	
20:15-20:30	ARA	
20:30-21:15	 <b>UYDU SEMPOZYUMU</b> <b>Günlük Hayatta MF ve PV ile Yaşamak</b> <b>Konuşmacılar:</b> Yahya Büyükaşık (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Güray Saydam (Ege Üniversitesi, İzmir), Elif Gülsüm Ümit (Trakya Üniversitesi, Edirne)	
21:15-21:30	ARA	
21:30-21:45	<b>KAPANIŞ:</b> Türk Hematoloji Derneği Yönetim Kurulu	
21:45-22:45	<b>SÖZLÜ SUNU OTURUMU</b>	





# Konuşma Metinleri

# Donör Seçiminde HLA Dışı Kriterler (Diğer Genetik Değerlendirmeler)

Dr. Ali Uğur URAL

Bayındır Hastanesi, Ankara

**A**llojeneik hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) en büyük özelliği akut myeloblastik/lenfoblastik lösemi, kronik myeloid/lenfoid lösemi ve myelodisplastik sendrom gibi hematolojik maligniteler için küratif olmasıdır. Hasta ve donör arasındaki HLA farklılığının artması, daha fazla oranda graft versus host hastalığı ve toplam sağkalımın neticesinin kötü olmasına sebep olur. Akraba dışı HKHN'lerinde nakil gidişini etkileyen en önemli faktör HLA uyumunun derecesidir. Sitomegalovirus (CMV)- seronegatif alıcılarda, en iyi sağkalım CMV-seronegatif donör kullanılması ile görülür, ancak CMV-seropozitif alıcılarda donör CMV durumunun prognostik bir önemi yoktur. Yaş, cinsiyet, doğurma durumu ve ABO uyumu gibi diğer donör özellikleri arasında, donör yaşının ileri olmasının nakil sonrası sağkalım üzerine kötü etki gösterdiği gösterilmiştir. Ancak son zamanlarda HKHN gidişini önemli derecede etkileyen HLA-dışı bazı genetik faktörler de ortaya konmuştur. Bunlar arasında Minör histokompatibilite antijenleri (miHAg), Öldürücü immünglobuline-benzer reseptör (KIR) genleri, HLA-dışı gen polimorfizmi, donör-özümlen HLA antikorları (DSA) sayılabilir.

Bazı miHAg'larda farklılık olmasının da GvHH ve/veya relaps riskini etkilediği gösterilmiştir. Ancak, miHAg temelinde bir donörün seçimi de (cinsiyet dışı uyumsuzluk) pratik değildir; bugüne kadar 50'den fazla otozomal olarak kodlanan miHAg tanımlanmıştır, HLA genlerindeki değişkenliğin fazlalığı ile birleştirildiğinde, tüm HKHN'lerinin en az %80'inde bir veya daha fazla immünolojik farklılık ihtimali ortaya çıkar.

HLA-uyumlu nakillerde GvT ve GvHH'na yol açan T-hücre alloreaktivitesi, alıcının hücreleri tarafından verici T hücrelerine sunulan miHAg'nin tanınması ile oluşur. Bu miHAg'ler polimorfik HLA-bağımlı peptidler olup, polimorfik genler tarafından kodlanan hücrel proteinlerin yıkım ürünleri olduklarından verici ve alıcı arasında değişiklik gösterirler. Alıcı ve verici arasındaki bu polimorfizmler tek veya daha fazla baz çiftleri arasında olur. Tümörle birlikte olan birçok antijenin aksine, miHAg'ler için kendi-kendini tanıma oluşmaz ve böylece tolerans indüklenmez, güçlü donör T-hücre cevaplarına yol açar. Şimdiki bilgilerimize göre, kaba olarak ifade edilen miHAg'ler GvHH ve GvT'ü oluşturabilirler, ancak özellikle hematopoetik hücreler üzerinde ifade edilen miHAg'ler özel GvT etkisini oluşturabilir. Bu nedenle kesin olarak hematopoetik dokuda bulunan miHAg'ler, allo HKHN'den sonra kalıntı hastalığı olan veya hastalığı tekrarlayan kişilerde immünoterapi için ideal hedef oluştururlar. Allo HLA-uyumlu akraba veya akraba dışı nakillerde GvT etkisi büyük ölçüde alıcının miHAg'lerine T hücre cevabı ile alakalıdır.

Polimorfik miHAg'ler daima belli HLA alleller tarafından sunulduğundan, miHAg-özümlen tedavilerin uygulanması için bazı kısıtlamalar vardır; ilki, alıcı ve verici arasında genetik bir uyumsuzluk gereklidir. Diğeri, uyumsuz miHAg geni sadece hematopoetik hücrelerde ifade edilmelidir, böylece özel miHAg epitopunun sunulması için donör ve alıcı uygun HLA molekülünü ifade etmelidirler.

Doğal öldürücü (NK) hücrelerin asıl görevi viruslarca enfekte edilmiş hücrelerin sitolizidir, böylece doğuştan olan immünitede önemli rolleri vardır. NK hücrelerin fonksiyonları çeşitli yüzey reseptörleri tarafından düzenlenir. Bu reseptörlerden birisi de Öldürücü

immünglobuline-benzer reseptördür (**KIR**). NK hücreler ve T hücrelerin bir kısmı KIR glikoproteinleri taşırlar. KIR geni 19q13.4 kromozomunda kodlanır ve 15 KIR genini içerir.

KIR'lar asıl olarak NK hücreler üzerinde ifade edilirler ve hedef hücreler üzerindeki bazı HLA sınıf I özellikleri tanırlar. HLA sınıf I ligandı ile KIR etkileşiminin sonucu oldukça kompleks olup, inhibitör veya aktivatör KIR'ların relatif sayısına ve NK hücrelerin eğitim durumlarına da bağlıdır. Akraba HLA ligandını ifade eden kişilerden alınan eğitilmiş NK hücreleri, bu ligandı taşımayan reaktif hücrelere karşı güçlü olarak reaktifler. Güçlü GvL temelinde bu "missing self" reaktivite özellikle HLA-uyumsuz nakillerde (haploidantik) NK hücrelere bağlıdır.

KIR'lar, hücre içi kuyruk uzunluğuna bağlı olarak üzere inhibitör veya aktivatör olabilirler: uzun hücre içi kuyruk uzunluğunun olması nedeniyle inhibitör KIR'lar DL olarak gösterilirler, kısa hücre içi kuyruk uzunluğunun olması nedeniyle aktivatör KIR'lar DS olarak gösterilirler. İnhibitör KIR'ın bir immünreseptör tirozin temelli inhibitör motifi (ITIM) vardır ve inhibitör görevini tirozin fosfatazlarla gerçekleştirir. Aktivatör KIR'ın bir immünreseptör tirozin temelli aktivatör motifi (ITAM) vardır ve DAP12 transmembran signaling adaptör protein aracılığıyla aktivatör görevini görür. KIR gen içeriği, yüksek polimorfik özelliği nedeniyle kişiler arası farklılıklar gösterir. KIR gen içeriği nedeniyle bir kişinin KIR A veya KIR B haplotipi olabilir. KIR A haplotipinin sadece tek bir aktivatör geni olduğundan daha çok inhibitor haplotip olarak ifade edilir. Oysa KIR B haplotipinin birden daha fazla aktivatör geni olduğundan daha çok aktivatör haplotip olarak ifade edilir. Haplotip A'nın B'ye karşı homozigot olması, bir kişinin immün reaksiyonları artırması veya baskı-lama kabiliyetini tanımlar.

KIR'ların ligandları HLA A, B ve C molekülleridir. HLA'yı kodlayan gen çok polimorfiktir ve 6. kromozom tarafından kodlanır. HLA'nın asıl görevi immün cevabı ortaya çıkarmaktır, bunu da değişici proteinleri sunarak veya kendine ait olmayan HLA molekülleri üzerindeki polimorfik parçaları tanıyarak yapar. KIR (kromozom 19) ve HLA (kromozom 6) farklı kromozomlar tarafından kodlanır ve bu nedenle bağımsız olarak ayrılırlar. Yani bir kişide KIR reseptörü bulunabilir, ancak onun akraba HLA ligandı

olmayabilir. Ürün içerisinde bulunan inhibitör KIR reseptörleri için NK hücrelerinin alloreaktivitesi, hedef hücreler HLA ligandlarını kaybettiklerinde (HLA C1, HLA C2 ve HLA Bw4) (viral enfeksiyon veya malignite) ortaya çıkar. Eğer alıcı, donör inhibitör reseptör KIR2DL2/3, KIR2DL1 ve KIR3DL1 için HLA C1, HLA C2 ve HLA Bw4 epitoplarını taşıyorsa, inhibitör reseptör-ligand uyumu nedeniyle donör NK hücre aktivitesinde inhibisyon olacaktır. Fakat alıcı, donör inhibitör reseptör KIR2DL2/3, KIR2DL1 için komşu inhibitör ligandı taşıyorsa, donör NK hücre aktivitesini ve graft versus lösemi artmasını engelleyecek inhibisyon olmayacaktır.

HLA-KIR alloreaktivitesi, 4 modelle açıklanmıştır;

- \* Kayıp ligand modeli,
- \* KIR ligand-ligand modeli,
- \* KIR reseptör-ligand modeli,
- \* KIR haplotip modeli

Donör KIR ve alıcı HLA genotipinin HKHN gidişine etkisini araştıran çalışmalarda KIR B haplotipine sahip donörlerde C2 ligandının bulunması antijen sunan hücrelerin NK hücreler tarafından öldürülmesi sonucunda GvHH'na karşı koruyucu bulunmuştur. T hücre azaltılması yapılan haploidantik nakillerde NK hücre alloreaktif donörler tercih edilebilir, ancak T hücre azaltılması yapılmayan haploidantik nakillerde sonuçlar tam açık değildir. Bu nedenle, akraba ve akraba dışı nakiller için rutin olarak KIR genotiplendirilmesi önerilmemektedir.

Alıcı ve verici arasındaki KIR-ligand uyumsuzluğu durumunda, engarftment'da düzelleme ve relaps hızında azalma gözlenmiştir. Bu etkiler sadece CR'da nakil yapılan hastalarla sınırlanmıştır. Nakil sonrasında siklofosamid kullanılarak yapılan haploidantik nakillerde haplotip B'nin GvL etkisindeki rolü gösterilmiştir. Ürün içerisindeki T-hücre içeriğinin yüksek olması, T-hücre deplezyonunun suboptimal dozu ve HLA-uyumsuzluk durumu gibi birçok faktörler, NK hücre yapılımasını etkileyebilir ve KIR etkilerini baskılayabilir. T-hücre alloreaktivitesi NK hücrelerin aracılık ettiği cevapları geçersiz kılar ve optimal immün-baskılanma lösemiye karşı NK hücre etkilerini serbest bırakır. Diğer bir deyişle, haploidantik HKHN'de aşırı T hücre deplezyonu

yapılırsa KIR ligand uyumsuzluğu faydaları görünür hale gelir.

Aktive edici KIR'lar graft versus host/lösemi etkisini artırırken, inhibitör KIR'lar immün toleransa sebep olurlar. KIR durumuna göre donör seçimi de şu şekilde önerilebilir;

1. Birden daha fazla HLA-uyumlu donör bulunduğu durumlarda (kardeş, akraba dışı veya kordon kanı)
  - \* KIR'da reseptör-ligand uyumsuz donörün seçilmesi,
  - \* KIR'da "B" haplotipi olan donör seçilmesi,
  - \* KIR-ligand uyumsuzluğunu düşünmeye gerek yok (HLA uyumlu ise KIR-ligandları daima uyumlu olduğundan)
2. HLA-uyumlu donör bulunmadığında; T hücreleri yok edilmeden (akraba ve akraba dışı)
  - \* HLA uyumsuzluğu en az olan donörün seçilmesi,
  - \* KIR'da reseptör-ligand uyumsuz donörün seçilmesi,
  - \* KIR'da "B" haplotipi olan donör seçilmesi,
  - \* KIR-ligand uyumsuz donörden kaçınılması
3. HLA-uyumlu donör bulunmadığında; T hücreleri deplezyonu
  - \* KIR'da reseptör-ligand uyumsuz donörün seçilmesi,
  - \* KIR'da "B" haplotipi olan donör seçilmesi,
  - \* KIR-ligand uyumsuz donörün seçilmesi

Hematolojik kanserli vakaların yaklaşık olarak 1/3'ü HLA antijenlerine karşı hassas hale gelmiştir. HLA'ya karşı humoral hassas hale gelmesi kadınlarda erkeklerden daha fazladır ve bu gebelik sayısı ile artar. DSA'nın HKHN'de sıklığı %10-21 arasındadır. Birçok çalışmada akraba dışı uyumsuz ve haploidantik HKHN'lerinden sonra DSA ile primer greft yetmezliğinin güçlü birlikteliğini göstermiştir. Bu nedenle akraba dışı uyumsuz veya haploidantik naklin yapılacağı ve sık transfüzyon yapılan hastalarda anti-HLA antikorları bulunursa, HKHN'den önce anti-kor özgünlük analizi ve/veya potansiyel

donörlerin hücreleri ile hasta serumunun reaktivitesinin çalışılması, eşik değerlerin belirlenmesi gereklidir. Tarama testi olarak kullanılan panel reaktif antikor testi (PRA) ile pozitiflik saptanırsa, Luminex tek antijen saptama testi ile DSA olabilecek IgG tipi anti-HLA antikorlar ve yoğunluğu da ortalama floresan yoğunluğu (MFI) ile tespit edilebilir. MFI değeri 1000 üzerinde olduğunda herhangi bir DSA seviyesinde rejeksiyon olabilmesine rağmen, MFI seviyeleri arttıkça primer greft yetmezliği riski artar. Böylece DAS'nın primer greft yetmezliğine sebep olması, antikor seviyelerine ve kompleman sisteminin aktivasyonuna bağlıdır. DSA, kompleman sistemini aktive eder (c1q assay ile belirlenir) ve yüksek antikor seviyelerine sebep olur. DSA tanımlandığında, HLA antikorlarının aracılık ettiği greft yetmezliği riskini azaltmanın en uygun yolu DSA'ı hedeflemeyen uyumsuz alelleri olan donörleri seçmektir. Eğer HLA antikoru uygun donörler bulunamazsa, nakilden önce DSA'yı yok etmek veya seviyesini azaltmak üzere desensitizasyon protokollerinin uygulanması gereklidir.

#### Kaynaklar

1. Summers C, Sheth VS, Bleakley M. Minor Histocompatibility Antigen-Specific T Cells. *Front Pediatr.* 8: 284, 2020.
2. Oostvoels R, Lokhorst HM, Mutis T. Minor histocompatibility Ags: identification strategies, clinical results and translational perspectives. *Bone Marrow Transplantation.* 51, 163-171, 2016
3. Dickinson AM, Holler E. Polymorphisms of cytokine and innate immunity genes and GVHD. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 21, 149-164, 2008
4. Gam R, Shah P, Crossland RE, et al. Genetic Association of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcome beyond Histocompatibility Genes. *Front Immunol,* 8, 380, 2017
5. Heidenreich S, Kröger N. Reduction of Relapse after Unrelated Donor Stem Cell Transplantation by KIR-Based Graft Selection. *Front Immunol,* 8, 41, 2017
6. Shaffer BC, Hsu KC. How important is NK alloreactivity and KIR in allogeneic transplantation? *Best Pract Res Clin Haematol.* 29(4): 351-358, 2016.
7. Spierings E. Minor histocompatibility antigens: past, present, and future. *Tissue Antigens,* 84, 347-360, 2014.
8. Beksac M, Dalva K. Role of Killer Immunoglobulin-Like Receptor and Ligand Matching in Donor Selection. *Bone Marrow Research.* Article ID 271695, 6 pages, 2012
9. Mehta RS, Rezvani K. Can we make a better match or mismatch with KIR genotyping? *American Society of Hematology, Educational Book,* 2016
10. Silva SZ, Singh M. Killer immunoglobulin like receptor and hematopoietic stem cell transplantation: A brief review. *J Blood Lymph,* 8:2, 2018
11. Türk Hematoloji Derneği, Hematopoetik Kök Hücre Nakli Donör Kılavuzu, Ocak 2020
12. Dehn J, Shaw BE, Eapen M et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood,* 134(12): 924-934, 2019
13. Stefan O. Ciurea, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation,* 55:12-24, 2020

# CAR T Hücre Direnç Mekanizmaları

Dr. Erden ATİLLA

Mersin Şehir Hastanesi, Mersin

Şimerik Antijen Reseptör T (CAR T) hücre tedavisi, otolog T hücrelerin gen transferiyle yeniden programlanıp tümör ilişkili antijenleri tanıyarak kanser hücrelerini yok ettikleri bir immünoterapi yöntemidir. İlk olarak 1993 yılında İsraili immunolog Zelig Eshlar tarafından uygulanmış ve sonrasında birçok araştırmacı tarafından geliştirilmiştir (1,2). Şimerik antijen reseptör (CAR) üretimi birçok genetik yeniden düzenlemeyi içeren kompleks bir süreçtir (3). CAR yapısında; hedef antijen tanıyan bölüm (scFv vb), aralayıcı (Hinge), transmembran, ek uyarıcı (Ko-stimülatör) ve sinyalizasyon kısımları bulunmaktadır. HLA'dan bağımsız şekilde hedef antijeni tanıyan kısım hedef moleküle bağlandıktan sonra T hücreler aktive olmaktadır (4). CAR yapısındaki hedef antijene bağlanan bölümün tümör antijenine olan afinitesi CAR fonksiyonunun belirlenmesi açısından önemlidir; fazla afinite, aktivasyon ile hücre ölümüne sebep olabilmektedir. Buna ek olarak hedef antijenin yoğunluğu ve epitop lokalizasyonları da CAR T hücrelerin etkinliği açısından önem taşımaktadır (5-10). Aralayıcı bölüm (CD8, CD28, IgG1 veya IgG4) hedef antijene ulaşmada ve esneklikte önemlidir (11). Stabilite ve fonksiyondan sorumlu transmembran yapıları genelde tip 1 protein yapılarından oluşmaktadır (CD3 $\zeta$ , CD28, CD4, CD8) (12). İlk jenerasyon CAR yapısında sadece CD3  $\zeta$  zinciri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda ilk jenerasyon CAR T hücreler *in vivo* olarak çoğalamamış ve bunun sonucunda etkileri kalıcı olamamıştır (13). İkinci ve üçüncü kuşak yapılarında bulunan ko-stimülatör moleküller ile T hücrelerin aktivasyonu ve kalıcılığı sağlanmıştır (ör. CD28, CD137 (4-1BB), ICOS, CD134 (OX40), CD27 veya CD244). Günümüzde genetik materyalin T hücrelere taşınmasında lenti-viral veya retroviral vektörler sıklıkla kullanılmaktadır. Transpozon sistemlerinden Sleeping Beauty veya Piggyback ise pahalı olmamaları ve düşük immünojenik özellik göstermeleri nedeniyle tercih edilmektedir (14).

CD19 pozitif relaps refrakter B hücreli malignansilerde CAR T hücre tedavileri hastalarda belirgin iyileşme oranları sağlayarak tedavide önemli bir alternatif haline gelmiştir. CD19, B hücrelerin tüm gelişim basamaklarında bulunan ve malign dönüşümde de hücre yüzeyinde ekprese edilen, B hücreye özgü bir yüzey molekülüdür. CD19, B hücreli malignansilerde %95 oranında bulunmaktadır (15,16). Otuz sekiz çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde CD19 CAR T hücrelerinin yanıt oranı akut lenfoblastik lösemide (ALL) %81, lenfomada ise %68 olarak saptanmıştır (17). Şu anda ticari olarak dört CD19 CAR T hücre tedavi ürünü bulunmaktadır. Relaps refrakter diffüz büyük B hücreli lenfomada iki ve daha çok sıra tedavi sonrasında (primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma, yüksek dereceli B hücreli lenfoma ve folliküler lenfomaya sekonder diffüz büyük B hücreli lenfomada) Axicabtagene-ciloleucel (KTE-019) FDA tarafından Ekim 2017'de onaylanmıştır. Tisagenleclucel ise 25 yaş öncesi B hücreli ALL ve relaps refrakter diffüz büyük B hücreli non-hodgkin lenfomada (DBBNHL) iki veya daha fazla sıra sistemik tedavi sonrasında Mayıs 2018'de, 2020 yılında relaps refrakter mantle hücreli lenfomada Brexucabtagene, 2021 yılında relaps refrakter B hücreli non-hodgkin lenfomada Lisocabtagene maraleucel kullanıma girmiştir.

B hücre maturasyon antijeni (BCMA), özellikle malign plazma hücrelerinde bulunan, B hücrelerin çok azında tespit edilen ve plazma hücrelerinin sağkalımında rol oynayan bir antijendir. CAR T hücre tedavi çalışmaları öncesinde allojeneik kök hücre nakli sonrası nüks



olan Multiple Myeloma (MM) hastalarına verilen donör lenfosit infüzyonuna (DLI) yanıtı hastalarda tespit edilen anti-BCMA antikörlerinin BCMA pozitif hücrelerde kompleman ilişkili lizis ve antikör-ilişkili hücrel sitotoksositeye neden oldukları gösterilmiştir. BCMA hedefli CAR T hücrelerin uygulandığı relaps refrakter MM klinik çalışmalarında toplam yanıt oranları %70-%100 arasında iken tam yanıt %25-%70 arasındadır. Bu başarılı sonuçlar sonucunda ilk BCMA hedefli CAR T, idecabtagene vicleucel, MM'da daha önce immünomodülatuar ilaç, proteazom inhibitörü ve anti-CD38 monoklonal antikörün olduğu en az dört sıra tedavi almış relaps refrakter MM hastalarında 26 Mart 2021 tarihinde FDA tarafından onaylanmıştır (18,19).

CD19 veya BCMA pozitif malignesilerin dışındaki hematolojik malignansilerde ve solid tümörlerde CAR T hücre çalışmaları devam etmektedir fakat henüz FDA tarafından onaylanan ticari ürün bulunmamaktadır. Bunun en önemli nedeni tümörlere etkin olabilecek ve tolere edilebilen tümör dışı toksisite oluşturacak ideal tümör spesifik antijenin bulunmayışıdır. Akut myeloid lösemi'de (AML), hastalar arasında veya aynı hastada nüks sonrasında lösemik kök hücre karakteri, kritik mutasyonlar, onkogenik translokasyonlar, epigenetik özellikler ve hücre yüzey antijenlerin ekspresyonları farklılık göstermektedir (20,21). Solid tümörlerdeki CAR T hücre uygulamalarında da çeşitli zorluklar bulunmaktadır. Bunlar, tümör mikroçevrelerinden kaynaklanan immüno-supresif etkiler, CAR T hücrelerini tümör alanına yönlendirecek kemokin yolaklardaki sorunlar, var olan fizyolojik bariyerler nedeniyle tümöre zor penetrasyon olarak sayılabilir (22,23).

### CAR T Hücre Direnç Mekanizmaları

Etkileyici sonuçlara rağmen, bazı hastalarda CD19 CAR T hücre tedavilerine direnç veya tedavi sonrasında nüks görülebilmektedir (24). B-ALL'de CAR T hücre tedavisi sonrası nüks oranları %21 ile %60 arasında değişmektedir. Takip süresi arttıkça nüks oranları da artmaktadır. (24-30). CAR T hücre tedavilerine karşı direnç mekanizmaları üç ana başlık altında incelenebilir: CAR Yapısı ve T Hücre Faktörleriyle İlişkili Direnç Mekanizmaları, Tümör Faktörleri ile İlişkili Direnç Mekanizmaları, Tümör Mikroçevresiyle İlişkili Direnç Mekanizmaları.

### CAR Yapısı ve T Hücre Faktörleriyle İlişkili Direnç Mekanizmaları

Klinik çalışmalarda kullanılan murin CAR sFV'ye karşı gelişen antikörler CAR T hücre direncinde rol oynayabilir. Turtle ve ark çalışmasında beş CAR T hücre tedavisine dirençli hastada murin scFV FMC63 immünojenik epitop olarak tespit edilmiştir (31). CAR yapılarının antijenden bağımsız tonik sinyalizasyonu CAR T hücrelerinin gücünü sınırlandırabilmektedir (32,33). Zhao ve ark çalışmasında CD19 CAR T hücrelerinden 4-1BB kostimülatör bölgesi içerenlerin kalıcılığı CD28 kostimülatuar bölgesi içerenlerden daha uzun olarak tespit edilmiştir (32).

Tümör immünoterapisine yanıtta en önemli faktör hastanın immün fonksiyonlarının durumudur. Özellikle KLL hastalarında CAR T hücrelerin etkinliklerinin B-ALL'den az olmasının altında yatan en önemli problem hastalarda bulunan T hücre defektleridir (34). Bu T hücre defektleri özellikle faz 1 çalışmalarda (NCT01044069, NCT02445248) CAR T hücrelerin üretiminde sorun teşkil etmektedir (24,35). Transkriptomik analizlerde özellikle geç hafıza/efektör T hücre farklılaşmasını ve aerobik glikolizi regüle eden genlerin artmış ifadesinin CAR T hücre tedavisinde kötü prognoza neden olduğu gösterilmiştir (36). Aynı zamanda yaş ile birlikte T hücre havuzundaki farklılaşmamış T hücrelerin daha fazla farklılaşmış efektör/hafıza T hücrelerine dönüştüğü ve CAR T hücre tedavisinde etkinlik azalmasına neden olduğu düşünülmektedir (37,38). Geriatrik donörlerden elde edilen CAR T hücrelerin transdüksiyon başarıları da düşüktür (39).

CAR T hücrelerinin tükenmesinin yani T hücre efektör etkinliğinin azalıp inhibitör reseptörlerinin (PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIGIT, BTLA, TIM-3 vs) artışının da CAR T hücre tedavi etkinliğini azalttığı bilinmektedir (40-43). Özellikle CD19 CAR T hücresine dirençli DBBHNL'de T hücre tükenmesini gösteren LAG3+ T hücrelerin arttığı gösterilmiştir (42).

### Tümör Faktörleriyle İlişkili Direnç Mekanizmaları

Tümör antijenlerinin heterojen dağılımı CAR T hücre tedavi direncinde önem taşımaktadır. Bunun dışında hedef antijen negatifleşmesi ve tümör hücre apoptozu ile ilişkili mekanizmalar öne çıkmaktadır.

Hedef Antijen Negatifleşmesi- Farklı çalışmalarda antijen negatif nükslerin CAR T hücre tedavisi uygulanan B-ALL vakalarının %9-25'i arasında olduğu gösterilmiştir (15,27,44,45). CD19 negatif nüksler DBBHNL'de de bildirilmiştir (%33) (46). Antijen negatif nükslerin mekanizmaları: hedef antijen negatif tümör hücrelerinin tedavi öncesinde de bulunması, mutasyonlar, splicing varyasyonlar veya lineage switching ile ilişkili hedef antijen kaybı, hedef antijenlerin sunumun olmamasıdır (46-48). CD19 geninde, ekson 1-4 arası ekstrasellüler yapıları, ekson 5-13 ise transmembran yapıları kodlar (49). CAR T hücre tedavisi sonrası CD19 negatif nüks olan 12 olgunun incelendiği bir çalışmada özellikle ekson 2-5 mutasyonları-ekson 2,3 veya 4 çerçeve mutasyonu, ekson 3'teki insersiyon, ekson 4'teki mutasyonların hücre zarındaki CD19 ifadesinin kaybına yol açabildiği gösterilmiştir (48,50). Gardner ve ark., MLL gen reanjmanı olan 7 B-ALL hastasına CD19 CAR T hücre infüzyonu yaptıktan sonra iki hastada nükslerin lineage switching sonrası myeloid fenotip ile ortaya çıktığını kanıtlamışlardır (51,52). Son yıllarda tam ve sürekli olmayan antijen kaçış mekanizmalarında trogositoz kavramı öne çıkmaktadır. CD19 pozitif lösemi hücreleriyle yapılan *in vitro* ve *in vivo* deneylerde CAR yapılarının reversible olarak trogositoz ile antijen kaybına yol açtıkları yani hedef antijenin T hücrelere transfer olmasıyla tümör hedeflerinde azalmaya sebep oldukları gözlenmiştir. CD19 pozitif T hücrelerin CAR T hücreler tarafından öldürüldüğü (fratricide) bunun da CD19 CAR T hücre tedavisine dirençte etkin olduğu bulunmuştur (53).

Tümör Hücre Apoptozu- CAR T hücrelerin ürettiği sinyaller tümörü öldürmekte yetersiz kalmaktadır. Bunun farklı nedenleri olabilir. Antijen pozitif dirençte tümör hücre sağ kalımı ve apoptozu önemlidir. Tümör hücre apoptozunda tümör nekroz faktör (TNF) ilişkili apoptozis arttırıcı ligand (TRAIL), Fas ligand (FasL) ve IFN- $\delta$  gibi sitokinler rol almaktadır (54-56). Tip I sitokin sekresyonu normal olsa da, TRAIL inhibitörü uygulandığında CAR T hücrelerin sitotoksik etkilerinin azaldığını görülmektedir (57).

### Tümör Mikroçevresiyle İlişkili Direnç Mekanizmaları

Tümör mikroçevresi tümör ilişkili immün hücreler (makrofajlar, myeloid kökenli süpresör hücreler, regülatuar T hücreler),

fibroblastlar, endotel hücreler gibi farklı hücreler ve ekstrasellüler sitokinler, matris proteinleri ve kemokinlerden oluşur (58). Solid tümörlerdeki immünoşüpresif olan tümör mikroçevresi tedavi etkinliğini bozan en önemli etkenlerden biridir. Son yıllarda tümör hücreleri tarafından programlı hücre ölüm ligandı 1 (PD-L1) ekspresyonunun immün efektör hücrelerde apoptozu tetiklediğine ilişkin çalışmalar yapılmaktadır (59-61). Hipoksi, glukoz depleksiyonu sonrasında laktik asit birikimi, düşük pH düzeyleri T hücrelerin efektör fonksiyonunu bozar ve IL-2 ile INF- $\delta$  düzeylerini azaltır (62-63). Tümör hücreler tarafından sentezlenen Prostaglandin E2 (PGE2) ile T hücrelerdeki antitümör aktivitenin, IL-6, kemokin ligand 1 (C-X-C motif, CXCL1) ve granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) yolağı üzerinden azaldığı gösterilmiştir (64).

#### CAR T Hücre Direnciyle Başa Çıkma Mekanizmaları

##### CAR Yapısının ve T Hücre Faktörlerinin Düzenlenmesi

Murin yapıdaki scFv yerine insan kökenli scFv'leri olan CAR T hücrelerin kalıcılığı ve öldürme gücünün daha iyi olduğuna ilişkin yayınlar vardır. Daha önceden CAR T hücre tedavisi almayan refrakter B ALL hastalarında insan kökenli scFv'leri olan CD19 CAR T hücre uygulandığında %92.9 oranında tam yanıt ulaşılmıştır. Daha önceden murin yapılı CAR T hücre alan 3 hastanın yalnızca birinde tam yanıt elde edilebilmiştir (65). Mueller ve ark çalışmasında tisagenlecleucel tedavisi sonrası gelişen anti-mürin CAR antikoları %84.8 hastada tespit edilmesine rağmen tedavi etkinliğini değiştirmemiştir (29). İnsan kökenli scFv'ler orvacabtagene autoleucel ile anti-BCMA CAR T hücrelerde de kullanılmıştır. Toplam yanıt oranını %92'ye ulaştırırken, ciddi sitokin salınım sendromunu ve nörotoksiteyi azaltmıştır (%3) (18).

ALL'de CD19'a karşı geliştirilen ikinci kuşak CAR yapılarında CD28 veya 4-1BB ko-stimülatörü kullanıldığında yanıt oranlarında ciddi bir farklılık gözlenmemiştir (66). CD19 pozitif lenfomalarda ise 4-1BB ko-stimülatörü içeren CAR T hücrelerinin etkinliğinin CD28 ko-stimülatörü içerenlerden biraz daha iyi olduğu gösterilmiştir (67). AML'ye karşı geliştirilen CLL-1 CAR T hücre

çalışmalarında farklı transmembran ve intrasellüler yapılar kullanılarak yaptığımız optimizasyon çalışmalarımızda proliferasyon ve sitotoksosite açısından en etkin CAR yapısı CD8-CD28z olarak bulunmuştur (68). T hücre proliferasyonunu arttıran ve farklılaşmasını azaltan çeşitli sitokinler (IL-7, IL-15, IL-21, IL-18) yardımıyla CAR T hücre etkinliği artırılabilir. 'TRUCKs' veya 'Armored CARs' olarak isimlendirilen CAR yapıları sayesinde IL-15 ve IL18 gibi sitokinler tümör mikroçevresine salınabilmektedir (69). Grubumuz tarafından yürütülen çalışmalarda AML'deki CLL-1 CAR T hücrelerin anti-tümöral etkinliğinin transgenik IL-15 ile artırıldığı gösterilmiştir (68).

Çoklu antijen hedefleme ile özellikle heterojen antijen ekspresyonunun olduğu tümörlerde iki veya daha fazla antijene yönelik etkinlik sağlanarak artmış anti-tümör aktivite sağlanabilmektedir. Ko-transdüksiyon, beraber uygulama, Bisistronik CAR, SUPRA CAR, Tandem CAR, 'AND' gate CAR, 'AND' gate CAR synNotch çoklu antijen hedefleme stratejilerinden bazılarıdır. CD19 CAR T hücre tedavisi alan ve CD19 negatif nüks veya direnç kazanan hastalarda yapılan faz 1 çalışmasında hastalara CD22 CAR T hücre tedavisi verildiğinde hastaların %73'ünde (11/15) tam yanıt alınmıştır (70). Fakat antijen kaçışı tekrar etmiş; 11 hastanın 7'sinde CD22 veya CD22<sup>dim</sup> lenfoblastlar ile birlikte olan nüks gözlenmiştir. Fousek ve ark çalışmasında trivalan CAR T hücrelerin (CD19, CD20 ve CD22 hedefli), CD19 CAR T hücrelerden daha etkin anti-tümöral etkinlikleri olduğu aynı zamanda trivalan CAR T hücrelerinin daha etkin immün sinaps oluşturduğu gösterilmiştir (71). BCMA ile GPRC5D birlikte hedeflendiğinde in vivo modellerde BCMA kaçışında veya iki antijen pozitifliğinde tek antijen hedeflemeye göre anlamlı sağkalım artışı sağlanmıştır (72). Çoklu antijen hedefleme stratejisi grubumuz tarafından AML'ye uyarlanmıştır. AML'de yüksek oranda eksprese edilen CLL-1 ve CD33/CD123'e yönelik CAR T hücrelerin ko-transdüksiyonu ile *in vitro* ve *in vivo* olarak tek hedefe yönelik CAR T hücre tedavisine göre anti-tümöral etkinlikte anlamlı artış gözlenmiştir (73).

Bazı kemokinlerin de immün hücre trafiğini ve sinyal modülasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Özellikle CAR T hücrelerdeki CSF-1R ekspresyonunun CAR T hücrelerinin çoğalmasını arttıran CSF-1'e karşı duyar-

lı hale gelmesini sağladığı gösterilmiştir (74). Ayrıca Hogkin lenfomada, CCR4'ün CCL17 ve CCL22 tarafından aktive edildiğinde CAR T hücrelerin tümöre olan migrasyonu ile anti-tümör aktivitenin artırıldığı gösterilmiştir (75). Tümör ekstrasellüler matriksinde bulunan heparin sülfat proteoglikanları degrade eden anti-GD2 CAR T hücrelerin, fare modellerinde sağkalımı arttırdığı kanıtlanmıştır (76). T hücrelerin tükenmesinden sorumlu regülatörlerin gen değiştirme teknolojisiyle değiştirilmesi son dönemde önem kazanmaktadır. CAR T hücrelerin PD-1 bloke edici scFv ile CAR yapılarının koekspresyonu veya PD-1 bloke edici antikolar ile CAR T hücrelerin kombin edilmesi de şu anda devam eden çalışmalardandır (33)(NCT02926833). Onkolitik virüsler yardımıyla da CAR T hücrelerin aktivitesi çeşitli solid tümörlerde arttırılmaktadır (77).

T hücre intrinsik bozukluklarda veya üretim başarısızlıklarında kullanılmak üzere allojeneik donörlerden üretilen CAR T hücreler kullanılabilir (78). Allojeneik T hücrelerden kaynaklanan T hücre reaktivitesini ve verilen CAR T hücrelerinden kaynaklanacak graft versus host hastalığını engellemek için CRIPR-Cas9 ve TALEN gibi gen düzenleme yöntemleriyle çeşitli abTCR ve/veya MHC Sınıf I kompleks ekspresyonu değiştirilebilmektedir. Bu sayede CAR T hücre tedavisi 'off-the-shelf' uygulanabilir hale gelmekte para ve zaman kazancı sağlanabilmesi planlanmaktadır. CAR NK ve iNKT hücreler de 'off the shelf' kullanım için bir diğer alternatiftir (79).

#### Klinik Stratejiler

CAR T hücre tedavisi uygulanmadan önce tümör yükü ile regülatuar T hücreleri azaltmak ve CAR T hücre cevabını arttırmak için lenfodepleksiyon rejimleri uygulanmaktadır. Lenfodepleksiyonda, Siklofosfamid (Cy), Fludarabin/Cy (FC), bendamustin/penistastatin/Cy, Flu/Ara-C (FA) gibi demetile edici ilaçlar kullanılmaktadır. Zhang ve ark yaptığı bir metaanalizde CAR T hücre tedavisi öncesinde lenfodepleksiyon alanlarda 6 aylık progresyonsuz sağkalım hızı %94.6 iken lenfodepleksiyon almayanlarda %54.5'tir (p<0.001) (80). CAR T hücre üretimi sırasında özellikle santral hafıza ve kök hücre ilişkili hafıza T hücrelerinin seçiminin T hücre proliferasyonu ve persistansı açısından önemli olduğu gösterilmiştir (81,82). Beyin,

meme, plevra ve hepatosellüler karsinomda CAR T hücrelerin lokal olarak uygulanması tümör dışındaki sağlam dokuda gelişen toksisiteyi azaltacaktır (83). CAR T hücre tedavileriyle birlikte radyoterapi, PD-1 immün checkpoint inhibisyonu veya aşı immünojenik hücre ölümünü arttırdığı için kullanılabilir (84). Antijen pozitif nüklelerde hedefe yönelik ilaçlar

örneğin PI3K beta inhibitörleri, histon asetilaz inhibitörleri, BCL-2 inhibitörleri CAR T hücrelerle beraber uygulanabilmektedir (85,86). Anti-BCMA CAR T hücre tedavisine, BCMA'ya bağlanmayı artıran ve solubl BCMA'yı azaltan gama sekretaz inhibitörü eklendiğinde tedavi etkinliği artmıştır (18). CART hücre tedavisinden sonra tam remisyona giren hastalarda hematopoietik kök

hücre naklinin etkisi tartışmalıdır. Summers ve grubu, kök hücre naklinin pekiştirme amacıyla kullanılmasının progresyonsuz sağ kalımı arttırdığını göstermiş olsalar da ( $p=0.059$ ) (87), Park ve ark progresyonsuz sağkalım veya genel sağkalımda fark bulamamışlardır (24).

### Kaynaklar

- Rosenbaum L. Tragedy, perseverance, and chance - the story of CAR- T therapy. *N Engl J Med.* (2017) 377:1313-5.
- Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest.* (2015) 125:3335-7.
- Till BG, Jensen MC, Wang J, Qian X, Gopal AK, Maloney DG, et al. CD20-specific adoptive immunotherapy for lymphoma using a chimeric antigen receptor with both CD28 and 4-1BB domains: pilot clinical trial results. *Blood* 2012;119(17):3940-50.
- Du X, Beers R, FitzGerald DJ, Pastan I. Differential cellular internalization of anti-CD19 and -CD22 immunotoxins results in different cytotoxic activity. *Cancer Res* 2008;68:6300-6305.
- Hudecek M, et al. Receptor affinity and extracellular domain modifications affect tumor recognition by ROR1-specific chimeric antigen receptor T cells. *Clin. Cancer Res.* 19, 3153-3164 (2013).
- Lynn, R. C. et al. High-affinity FR $\beta$ -specific CAR T cells eradicate AML and normal myeloid lineage without HSC toxicity. *Leukemia* 30, 1355-1364 (2016).
- Liu, X. et al. Affinity-tuned ErbB2 or EGFR chimeric antigen receptor T cells exhibit an increased therapeutic index against tumors in mice. *Cancer Res.* 75, 3596-3607 (2015).
- Caruso, H. G. et al. Tuning sensitivity of CAR to EGFR density limits recognition of normal tissue while maintaining potent antitumor activity. *Cancer Res.* 75, 3505-3518 (2015).
- Watanabe, K. et al. Excessively high-affinity single-chain fragment variable region in a chimeric antigen receptor can counteract T-cell proliferation. *Blood* 124, 4799-4799 (2014).
- Ghorashian, S. et al. Enhanced CAR T cell expansion and prolonged persistence in pediatric patients with ALL treated with a low-affinity CD19 CAR. *Nat. Med.* 25, 1408-1414 (2019).
- Jensen, M. C. & Riddell, S. R. Designing chimeric antigen receptors to effectively and safely target tumors. *Curr. Opin. Immunol.* 33, 9-15 (2015).
- Bridgeman, J. S. et al. The optimal antigen response of chimeric antigen receptors harboring the CD3 $\zeta$  transmembrane domain is dependent upon incorporation of the receptor into the endogenous TCR/CD3 complex. *J. Immunol.* 184, 6938-6949 (2010).
- Jensen MC, et al. Human T lymphocyte genetic modification with naked DNA. *Mol Ther* 2000;1:49-55.
- Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, Grupp SA, Bagg A, June CH. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* 2011;3:95ra73.
- Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol.* 2019 Apr 15;10:2040620719841581.
- McCree DJ, Senyukov VV, Nguyen KT. Off the shelf T cell therapies for hematologic malignancies. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(2):166-75. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2018.03.001>. Epub 2018 Mar 28.
- Cao JX, Gao WK, You J, W L, Liu J, Wang Z. The efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. *Cytotherapy*, 2019;00:1-13.
- Cowan AJ, Tuzon SA, Portuguese AJ, Green DJ. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Multiple Myeloma: The Journey So Far-And the Road Ahead. *Cancer J.* 2021 Mar-Apr 01;27(2):112-118.
- Mikkilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Feb;18(2):71-84. doi: 10.1038/s41571-020-0427-6. Epub 2020 Sep 25.
- Schanz J, Tuchler H, Sole F, et al: New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. *J Clin Oncol* 30:820-9, 2012
- Kavanagh S, Murphy T, Law A, et al: Emerging therapies for acute myeloid leukemia: translating biology into the clinic. *JCI Insight* 2, 2017
- Junttila, M. R. & de Sauvage, F. J. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature* 501, 346-354 (2013).
- Long KB, Young RM, Boesteanu AC, Davis MM, Melenhorst JJ, Lacey SF, DeGarmo DA, Levine BL, Fraietta JA. CAR T Cell Therapy of Non-hematopoietic Malignancies: Detours on the Road to Clinical Success. *Front Immunol.* 2018 Dec 3;9:2740.
- Park JH, Riviere I, Gonen M, Wang X, Senchal B, Curran KJ, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* (2018) 378:449-59.
- Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* (2014) 6:224ra25.
- Grupp SA, Kalos M, Barrett D, Aplenc R, Porter DL, Rheingold SR, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* (2013) 368:1509-18.
- Park JH, Geyer MB. CD19-targeted CART-cell therapeutics for hematologic malignancies: interpreting clinical outcomes to date. *Blood.* (2016) 127:3312-20.
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* (2014) 371:1507-17.
- Mueller KT, Maude SL, Porter DL, Frey N, Wood P, Han X, et al. Cellular kinetics of CTL019 in relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* (2017) 130:2317-25. doi: 10.1182/blood-2017-06-786129
- Mueller KT, Waldron E, Grupp SA, Levine JE. Clinical pharmacology of tisagenlecleucel in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res.* (2018) 24:6175-84.
- Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest.* (2016) 126:2123-38.
- Zhao Z, Condomines M, van der Stegen SJC, Perna F, Kloss CC, Gunset G, et al. Structural design of engineered costimulation determines tumor rejection kinetics and persistence of CAR-T cells. *Cancer Cell.* (2015) 28:415-28.
- Poorebrahim M et al. Counteracting CAR T cell dysfunction. *Oncogene* (2021) 40:421-435
- Porter DL, Hwang WT, Frey NV, Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med.* (2015) 7:303ra139.



33. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* (2019) 380:45–56.
34. Fraietta JA, Lacey SF, Orlando EJ, Pruteanu-Malinici I, Gohil M, Lundh S, et al. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nat Med.* (2018) 24:563–71.
35. Chou JP, Effros RB. T cell replicative senescence in human aging. *Curr Pharm Des.* (2013) 19:1680–98.
36. van Deursen JM. The role of senescent cells in ageing. *Nature.* (2014) 509:439–46.
37. Guha P, Cunetta M, Somasundar P, Espot NJ, Junghans RP, Katz SC. Frontline Science: Functionally impaired geriatric CAR-T cells rescued by increased  $\alpha 5\beta 1$  integrin expression. *J Leukoc Biol.* 2017;102(2):201–208.
38. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol.* (2015) 15:486–99.
39. Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol.* (2011) 12:492–9.
40. Long AH, Haso WM, Shern JF, Wanhainen KM, Murgai M, Ingaramo M, et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nat Med.* (2015) 21:581–90.
41. Yang Y, Kohler ME, Chien CD. TCR engagement negatively affects CD8 but not CD4 CAR T cell expansion and leukemic clearance. *Sci Transl Med.* (2017) 9:eaag1209.
42. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* (2018) 378:439–48.
43. Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent to treat leukemia remission by CD19CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood.* (2017) 129:3322–31.
44. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* (2019) 20:31–42.
45. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, Bagashev A, Oldridge D, Wu G, et al. Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. *Cancer Discov.* (2015) 5:1282–95.
46. Orlando EJ, Han X, Tribouley C, Wood PA, Leary RJ, Riester M. Genetic mechanisms of target antigen loss in CAR19 therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med.* (2018) 24:1504–6.
- Kumar R. (2016) B Lymphocyte Antigen CD19. In: Choi S. (eds) *Encyclopedia of Signaling Molecules.* Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6438-9\\_101837-1](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6438-9_101837-1)
- Fischer J, Paret C, El Malki K, Alt F, Wingerter A, Neu MA, et al. CD19 isoforms enabling resistance to CART-19 immunotherapy are expressed in B-ALL patients at initial diagnosis. *J Immunother.* (2017) 40:187–95.
47. Jacoby E, Nguyen SM, Fontaine TJ, Welp K, Gryder B, Qin H, et al. CD19 CAR immune pressure induces B-precursor acute lymphoblastic leukaemia lineage switch exposing inherent leukaemic plasticity. *Nat Commun.* (2016) 7:12320.
48. Gardner R, Wu D, Cherian S, Fang M, Hanafi LA, Finney O, et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL- rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. *Blood.* (2016) 127:2406–10. doi: 10.1182/blood-2015-08-665547
49. Hamieh M, Dobrin A, Cabriolu A, van der Stegen SJC, Giavridis T, Mansilla-Soto J. CAR T cell trogocytosis and cooperative killing regulate tumour antigen escape. *Nature.* (2019) 568:112–6.
50. Corazza N, Kassahn D, Jakob S, Badmann A, Brunner T. TRAIL-induced apoptosis: between tumor therapy and immunopathology. *Ann NY Acad Sci.* (2009) 1171:50–8.
51. Seino K, Kayagaki N, Okumura K, Yagita H. Antitumor effect of locally produced CD95 ligand. *Nat Med.* (1997) 3:165–70.
52. Plataniotis LC. Interferons and their antitumor properties. *J Interferon Cytokine Res.* (2013) 33:143–4.
53. Torres-Collado AX, Jazirehi AR. Overcoming resistance of human non-Hodgkin's lymphoma to CD19-CAR CTL therapy by celecoxib and histone deacetylase inhibitors. *Cancers.* (2018) 10:E200.
54. Riaz N, Havel JJ, Makarov V, Desrichard A, Urba WJ, Sims JS, et al. Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with nivolumab. *Cell.* (2017) 171:934–49.e16.
55. Xu-Monette ZY, Zhou J, Young KH. PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas. *Blood.* (2018) 131:68–83.
56. Fang X, Xiu B, Yang Z, Qiu W, Zhang L, Zhang S, et al. The expression and clinical relevance of PD-1, PD-L1, and TP63 in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Medicine.* (2017) 96:e6398.
57. Goodman A, Patel SP, Kurzrock R. PD-1-PD-L1 immune-checkpoint blockade in B-cell lymphomas. *Nat Rev Clin Oncol.* (2017) 14:203–20.
58. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood.* (2007) 109:3812–9.
59. Alfarouk KO, Verdusco D, Rauch C, Muddathir AK, Bashir AH, Elhassan GO, et al. Erratum: glycolysis, tumor metabolism, cancer growth and dissemination. A new pH-based etiopathogenic perspective and therapeutic approach to an old cancer question. *Oncoscience.* (2015) 2:317.
60. Gajewski TF, Louahed J, Brichard VG. Gene signature in melanoma associated with clinical activity: a potential clue to unlock cancer immunotherapy. *Cancer J.* (2010) 16:399–403.
61. Cao J, Wang G, Cheng H, Wei C, Qi K, Sang W, Zhenyu L, Shi M, Li H, Qiao J, Pan B, Zhao J, Wu Q, Zeng L, Niu M, Jing G, Zheng J, Xu K. Potent anti-leukemia activities of humanized CD19-targeted Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2018 Jul;93(7):851–858.
62. Greenbaum U, Mahadeo KM, Kebriaei P, Shpall EJ, Saini NY. Chimeric Antigen Receptor T-Cells in B-Acute Lymphoblastic Leukemia: State of the Art and Future Directions. *Front Oncol.* 2020 Aug 26;10:1594.
63. Xu et al, Mechanisms of Relapse after CD19 CAR T cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia and Its Prevention and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2019;10:2664.
64. Ataca Atilla P, McKenna MK, Tashiro H, Srinivasan M, Mo F, Watanabe N, Simons BW, McLean Stevens A, Redell MS, Heslop HE, Mamonkin M, Brenner MK, Atilla E. Modulating TNF $\alpha$  activity allows transgenic IL15-Expressing CLL-1 CAR T cells to safely eliminate acute myeloid leukemia. *J Immunother Cancer.* 2020 Sep;8(2):e001229.
65. Long KB, Young RM, Boesteanu AC, Davis MM, Melenhorst JJ, Lacey SF, DeGaramo DA, Levine BL, Fraietta JA. CAR T Cell Therapy of Non-hematopoietic Malignancies: Detours on the Road to Clinical Success. *Front Immunol.* 2018 Dec 3;9:2740.
66. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Ramakrishna S, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med.* (2018) 24:20–8.
67. Fousek K, Watanabe J, George A, An X, Samaha H, Navai SA, et al. Targeting primary pre-B cell Acute Lymphoblastic Leukemia and CD19-negative relapses using trivalent CAR T cells. *Blood.* (2017) 130:4614
68. de Larrea CF, Staehr M, Lopez AV, Ng KY, Chen Y, Godfrey WD, Purdon TJ, Ponomarev V, Wendel HG, Brentjens RJ, Smith EL. Defining an Optimal Dual-Targeted CAR T-cell Therapy Approach Simultaneously Targeting BCMA and GPRC5D to Prevent BCMA Escape-Driven Relapse in Multiple Myeloma. *Blood Cancer Discov.* 2020 Sep;1(2):146–154.
69. Ataca Atilla et al. Combinatorial Antigen Targeting Strategy for Acute Myeloid Leukemia. *Blood* (2020) 136 (Supplement 1): 22–23.

70. Lo, A. S. et al. Harnessing the tumour-derived cytokine, CSF-1, to co-stimulate T-cell growth and activation. *Mol. Immunol.* 45, 1276–1287 (2008).
71. Di Stasi, A. et al. T lymphocytes coexpressing CCR4 and a chimeric antigen receptor targeting CD30 have improved homing and antitumor activity in a Hodgkin tumor model. *Blood* 113, 6392–6402 (2009).
72. Caruana, I. et al. Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirectioned T lymphocytes. *Nat. Med.* 21, 524–529 (2015)
73. Watanabe N, McKenna MK, Rosewell Shaw A, Suzuki M. Clinical CAR-T Cell and Oncolytic Virotherapy for Cancer Treatment. *Mol Ther.* 2021 Feb 3;29(2):505-520.
74. Cho, J. H., Collins, J. J. & Wong, W. W. Universal chimeric antigen receptors for multiplexed and logical control of T cell responses. *Cell* 173, 1426–1438.e11 (2018).
75. Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Mar;19(3):185-199.
76. Zhang T, Cao L, Xie J, Shi N, Zhang Z, Luo Z, Yue D, Zhang Z, Wang L, Han W, Xu Z, Chen H, Zhang Y. Efficiency of CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells for treatment of B cell malignancies in phase I clinical trials: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2015 Oct 20;6(32):33961-71.
77. Wang X, Popplewell LL, Wagner JR, Naranjo A, Blanchard MS, Mott MR, Norris AP, Wong CW, Urak RZ, Chang WC, Khaled SK, Siddiqi T, Budde LE, Xu J, Chang B, Gidwaney N, Thomas SH, Cooper LJ, Riddell SR, Brown CE, Jensen MC, Forman SJ. Phase 1 studies of central memory-derived CD19 CAR T-cell therapy following autologous HSCT in patients with B-cell NHL. *Blood.* 2016 Jun 16;127(24):2980-90.
78. Kueberuwa G, Gornall H, Alcantar-Orozco EM, Bouvier D, Kapacee ZA, Hawkins RE, et al. CCR7(+) selected gene-modified T cells maintain a central memory phenotype and display enhanced persistence in peripheral blood in vivo. *J Immunother Cancer.* (2017) 5:14.
79. Sridhar, P. & Petrocca, F. Regional delivery of chimeric antigen receptor (CAR) T-cells for cancer therapy. *Cancers* 9, E92 (2017).
80. Chmielewski M, Abken H. TRUCKS: the fourth generation of CARs. *Expert Opin Biol Ther.* (2015) 15:1145–54.
81. Karlsson H, Lindqvist AC, Fransson M, Paul-Wetterberg G, Nilsson B, Essand M, et al. Combining CAR T cells and the Bcl-2 family apoptosis inhibitor ABT-737 for treating B-cell malignancy. *Cancer Gene Ther.* (2013) 20:386–93.
82. Torres-Collado AX, Jazirehi AR. Overcoming resistance of human non-Hodgkin's lymphoma to CD19-CAR CTL therapy by celecoxib and histone deacetylase inhibitors. *Cancers.* (2018) 10:E200
83. Summers C, Annesley C, Bleakley M, Dahlberg A, Jensen MC, Gardner R. Long term follow-up after SCRI-CAR19v1 reveals late recurrences as well as a survival advantage to consolidation with HCT after CAR T cell induced remission. *Blood.* (2018) 132:967–967.

# İmmün Plazma Tedavisi

Dr. Neslihan ANDIÇ

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir*

İmmün plazma (konvalesan plazma), bir enfeksiyon geçirdikten sonra enfeksiyon etkenine karşı antikor geliştirerek iyileşen kişilerden elde edilmiş tedavi amaçlı kullanılan plazma anlamına gelir. Bu sayede aynı enfeksiyonu geçirmekte olan diğer hastalara transfüze edildiğinde pasif antikor tedavisi sağlanmış olur.

Günümüzde COVID19 enfeksiyonu tedavisinde İP kullanılmaktadır. Tarihte SARS, MERS gibi viral enfeksiyonların tedavilerinde de kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

İP'daki virüs nötralizasyonunu sağlayan nötralizan antikorlar ile antiviral etkinlik oluşmaktadır. Bunun yanı sıra kompleman sisteminin aktivasyonu, antikor bağımlı doğrudan sitotoksosite ve fagositoz da pasif antikor tedavisinin diğer etkilerindedir. Fraksinasyon yolu ile hiperimmünglobulin, monoklonal antikorlar ve aşı üretimi de yapılabilir. Ancak bu tedavilerin yaygın kullanılabilir hale gelmesi oldukça zaman alıcı ve maliyetlidir. Bu tedaviler elde edilene kadar acil antiviral etkinlik için İP uygulanması uygun bir seçenek olarak görünmektedir.

Her COVID19 enfeksiyonu geçiren bireyde yeterli düzeyde antikor oluşmadığı gibi, her oluşan antikor da nötralizan nitelikte olmayabilir. Ancak COVID19 hastalarında yapılan çalışmalarda semptomlar düzeldikten 14 gün sonra elde edilen plazmada yüksek titrede antikor olma olasılığının yüksek olduğu ve bağışçıların hemen tamamında nötralizan antikorlar saptanabildiği bildirilmiştir. Eğer bakılabiliyorsa nötralizan antikor oranı 1/160 ve üzeri olan İP en ideal olandır. Türkiye'de bağışçıların nasıl seçileceği Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan ve düzenli olarak güncellenen immün plazma rehberinde belirlenmiştir. Ülkemizde pek çok merkezde nötralizan antikor bakılmamaktadır. Rehberimize bağışçıların anti-SARS-CoV2 antikor test sonucunun pozitif olması gereklidir, titre bakılması zorunlu değildir.

İP'nın en az diğer taze donmuş plazma üniterlerinin kalite standartlarını karşılaması gerekmektedir. Patojen inaktivasyonu yapılması önerilir. ABO uyumu aranır. Hemşinlioğlu ve ark. yayın aşamasında olan çalışmalarında, izohemaglütininleri kriyodeplesyon yolu ile uzaklaştırıp konsantre ederek kan grubu uyumu gerekmeyen İP ürettiklerini ve tedavide başarılı olduklarını bildirmişlerdir.

İP uygulaması enfeksiyonun erken dönemlerinde yapıldığında daha etkili olmaktadır. Rehberimizde semptomların başlangıcından sonraki ilk 7 gün içinde kullanımı önerilmektedir. Genellikle 200 ml'lik tek doz uygulama yeterli olmaktadır. En fazla 24-48 saat ara ile 3 kez uygulama önerilmektedir. Özellikle 60 yaş üzeri, immüdüşkün, komorbit hastalığı olanlarda hastalık başlangıcında virüs yükünün azaltılması hedeflenmelidir. Süre ilerledikçe viremi azalmakta, doğal antikorlar üretilmekte ve semptomların başlangıcından sonraki ikinci haftada bazı hastalarda sitokin fırtınasıyla beraber akciğer infiltrasyonlarında kötüleşme ve solunum yetmezliği hastanın prognozunda esas belirleyici olmaktadır. Sitokin fırtınası sırasında İP uygulaması inflamasyonu artırarak klinik tablonun daha da kötüleşmesine neden olabilir. Bu bilgilerden yola çıkarak, immüdüşkün, kemoterapi alan, nötropenik, lenfopenik hematoloji hastaları enfeksiyon saptanmasından sonra erken dönemde İP uygulaması

için iyi birer adaydırlar. Bu hastalarda viremi çok uzun zaman devam edebilmekte, PCR pozitifliği aylarca sürebilmektedir.

Kritik hastalarda kurtarma tedavisi olarak İP kullanımı ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Altuntaş ve ark. Ağustos 2020 ve öncesinde Sağlık Bakanlığına yapılan COVID19 bildirim verilerini yayınladıkları makalelerinde kritik hastalarda İP tedavisi ile mekanik ventilasyon oranı, yoğun bakımda yatış süresi ve vazopressor kullanımını bakımından istatistiksel olarak anlamlı olumlu sonuçlar bildirmişlerdir.

Cochrane veri tabanı raporunda ise İP kullanımının yararı ile ilgili kaniya varılmadığı bildirilmiştir.

İP kullanımında plazma transfüzyonunda görülebilecek ateş, alerjik döküntüler gibi yan etkiler izlenebilir. COVID19 enfeksiyonunda İP kullanımı ile ilgili olarak teorik olarak mümkün olan ancak henüz bildirilmemiş yan etkiler de mevcuttur. Bunlardan biri antikor bağımlı alevlenmedir

(ADE). Bu durumda, virüsün bir parçasına karşı gelişmiş olan antikorlar başka bir viral parça ile karşılaştığında enfeksiyonun şiddetlenmesine neden olmaktadır. Diğer bir endişe de erken dönemde kullanılan İP tedavisinin virüsü nötralize ederek immün cevabın baskılanmasına ve reenfeksiyon oluşmasına yol açabileceğidir.

Ülkemizde de devam etmekte olan aşı uygulamaları daha uzun süreli bağışıklık oluşmasına neden olacaktır. Aşılandıktan sonra enfeksiyon gelişen bireylerde İP uygulamasının yeri belli değildir. Virüsün devamlı mutasyon geçirdiği bilinmektedir. Pandeminin belli bir döneminde toplanmış olan İP stoklarının pandeminin sonraki yıllarında enfekte olmuş hastalara kullanımında etkinlik azalması veya yan etki oluşup oluşmayacağı da bilinmemektedir.

İP transfüzyonunun diğer daha hedefe yönelik ve kalıcı tedaviler bulunana kadar kullanılan bir acil durum tedavisi olduğu unutulmamalıdır.

#### Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Kan ve Kan Ürünleri Dairesi Başkanlığı COVID-19 İmmün (Konvolesan) Plazma Tedarik ve Klinik Kullanım Rehberi. Sürüm 5 Ekim 2020/ANKARA
2. Altuntaş F. Ata N, Yiğenoğlu T.N. ve ark. Transfusion and Apheresis Science 60 (2021) 102955
3. Hemşinlioğlu C, Pelit NB, Yalçın K ve ark. The effectiveness of ACB-IP 1.0 universal pathogen free concentrated cocktail convalescent plasma in COVID-19 infection. medRxiv preprint doi:https://doi.org/10.1101/2021.03.05.21251413
4. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P ve ark. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? Vox Sang. 2020 Aug;115(6):488-494.
5. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A ve ark. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. J Clin Invest. 2020 Jun 1;130(6):2757-2765.
6. Brown LB, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. Transfus Apher Sci 2020 Jun;59(3):102790.
7. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ ve ark. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jul 10;7(7):CD013600.



# COVID-19 Döneminde Hematopoietik Kök Hücre Nakli Endikasyonları

Dr. Seval AKPINAR<sup>1</sup>, Dr. Emre TEKGÜNDÜZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ

<sup>2</sup>Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul

**A**ralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan bölgesinde ortaya çıkan SARS-CoV-2 virusunun neden olduğu COVID-19 pandemisi günlük hayatımızı büyük ölçüde değiştirmiştir. Mart 2021 itibarı ile tüm dünyada yaklaşık 120 milyon insan hastalığa yakalanırken, 2.600.000 kişi ise COVID-19 nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bağışıklığı baskılanmış kanser hastaları ve hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) uygulanan bireyler COVID-19 ilişkili mortalite açısından yüksek riskli kabul edilir. HKHN sürecinde COVID-19 geçiren yaklaşık 800 hastanın değerlendirildiği EBMT serisinde ilk dalga infeksiyon sırasında 6 haftalık mortalite %25 düzeyinde iken, ikinci COVID-19 dalgasında ise %20 düzeyinde gerçekleşmiştir<sup>1</sup>. CIBMTR'in geriye dönük çalışmasında ise oto-HKHN sonrası medyan 23, allo-HKHN sonrası medyan 17 ay sonra COVID-19 geçiren toplam 318 hasta değerlendirildiğinde, COVID-19 sonrası 1 aylık sağkalım allo-HKHN grubunda %68, oto-HKHN grubunda ise %67 olmuştur<sup>2</sup>. Tüm bu verilerin ortak mesajı COVID-19 pandemisi sürecinde uygulanacak HKHN tedavisinin ek riskleri beraberinde getirdiğidir. Öte yandan HKHN çok sayıda hastalığın küratif tedavisine olanak sağlayan bir uygulama olduğundan, HKHN kararının ertelenmesinin bazı olgularda transplantasyon endikasyonunu oluşturan primer hastalık açısından hayati riskler oluşturacağı açıktır. COVID-19 pandemisinin son 30 yılda tüm dünyada büyük artış gösteren HKHN aktivitesi üzerine nasıl bir etki göstereceği merak konusudur<sup>3</sup>.

COVID-19 pandemi sürecinde HKHN kararını etkileyen çok sayıda parametre bulunduğu endikasyon vaka bazında kar-zarar ilişkisi değerlendirilerek yapılmalıdır. COVID-19 süreci ülkeler ve hatta aynı ülkede farklı merkezler arasında değişken bir seyir göstermektedir. Pandeminin ne zaman kontrol altına alınacağı ve kullanıma giren aşuların özellikle kanserli hastalar üzerinde koruyuculuğu bilinmemektedir. Durumun doğası gereği konu ile ilgili olarak NICE<sup>4</sup>, WBMT/CIBMTR<sup>5</sup>, EBMT<sup>1,6</sup>, ESMO<sup>7</sup> ve FHCRC<sup>8</sup> gibi kuruluşların önerilerine bir bütün olarak bakıldığında bunların kanıta dayalı veriden çok deneyimli uzmanların görüş birliğine vardığı uzlaşılı metinlerini yansıttığı görülmektedir. Kapsamlı ve pratik olması nedeniyle FHCRC tarafından COVID-19 döneminde uygulanan yaklaşım Tablo-1'de özetlenmiştir<sup>8</sup>.

Transplantasyonun küratif amaçla yapıldığı ve ertelenmesi halinde hastanın primer hastalık nedeniyle kaybedilme riskinin yüksek olduğu durumlarda beklenmeksizin HKHN önerilir. Nüks akut lösemiler ve yüksek riskli akut miyeloid lösemi bu duruma örnek verilebilir. Öte yandan özellikle standard risk özellikleri taşıyan, güncel üçlü kombinasyon tedavilerini yeterli süre kullanan ve idame lenalidomid alan multiple myelom hastalarında erken ve geç otolog HKHN yaklaşımları arasında sağkalım açısından fark yoktur. Bu olgularda pandemi sürecinde indüksiyon tedavisini takiben G-CSF ile kök hücre toplanması ve otolog HKHN tedavisinin nükse saklanması akılcı bir yaklaşımdır. Benzer şekilde transplant ilişkili mortalite riskinin yükseldiği pandemi sürecinde hemoglobinopati gibi benign hastalıklarda allogeneik HKHN uygulamaları ertelenmelidir. Transplant önceliği belirlenirken merkezin transplant ve yoğun bakım yatak sayısı, personel sayısı, yerel COVID-19 yoğunluğu, bağışıklama süreci, hasta tercihi, transplant ilişkili mortaliteyi öngörme konusunda yardımcı endeksler (HCT-CI, DRI) birlikte değerlendirilmelidir<sup>4</sup>.

Tablo 1. Seattle Yaklaşımı<sup>8</sup>**GENEL PRENSİPLER**

Uzun dönem sağkalım beklentisi > %20 ise HKHN yap  
 Transplant merkezine yakın ikamet eden hastalara öncelik ver  
 Allta yatan malignitenin ve hastanın özelliklerini birlikte değerlendir

Transplant tipi	Yaklaşım önerisi		
	Acil/zorunlu	Ertelenebilir	Ertele
Allogeneik	- YR AML, TR1 - AML/ALL, > TR1 - Sekonder AML	- MDS-EB - KMML-1 ve 2 - YR ALL, TR1	- OR AML, MRD- TR1 - SR ALL, MRD- TR1 - Transfüzyonu tolere eden EB dışı MDS - Düşük blastlı, progrese olmayan MPN
Otolog	- Agresif lenfoma		- Multiple myelom - Düşük dereceli lenfoma - Otoimmün hastalıklar

AML: akut myeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, MDS: myelodisplastik sendrom, MDS-EB: artmış blast ile giden myelodisplastik sendrom, MPN: myeloproliferatif neoplazi, MRD:- ölçülebilir kalıntı hastalık saptanamayan, OR: orta risk, SR: standard risk, TR1: ilk tam remisyon, YR: yüksek risk.

**Kaynaklar**

1. Coronavirus disease COVID-19: EBMT Recommendations, Version 15, February 17, 2021. (<https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-02/EBMT%20COVID%2019%20guidelines%20v.%2015.02%202021-02-18.pdf>)
2. Sharma A, Bhatt NS, Martin AS et al. Clinical characteristics and outcome of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. Lancet Haematol 2021; 8: e185-93.
3. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C et al. Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. Bone Marrow Transplant 2021 Feb 23. doi: 10.1038/s41409-021-01227-8. (Online ahead of print)
4. Orchard K, Dignan FL, Lee J et al. The NICE COVID-19 rapid guideline on haematopoietic stem cell transplantation: development, implementation and impact. Brit J Haematol 2021; 192: 467-73.
5. Algwaiz G, Aljurf M, Koh M et al. Real-World Issues and Potential Solutions in Hematopoietic Cell Transplantation during the COVID-19 Pandemic: Perspectives from the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Health Services and International Studies Committee. Biol Blood Marrow Transplant 2020; 26: 2181-89.
6. Brissot E, Labopin M, Baron F et al. Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia working party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2020 Jun 11:1-4. doi: 10.1038/s41409-020-0970-x. (Online ahead of print)
7. <https://www.esmo.org/content/download/301075/5998738/1/ESMO-Recommendations-Covid-19-DLBCL-MCL-ATCL-Slide-Set.pptx>
8. Oshima MU, Sandmaier BM, Petersdorf E et al. Blood and marrow transplantation during the emerging COVID-19 pandemic: the Seattle approach. Bone Marrow Transplant 2021; 56: 305-13.

# Hemşire Gözü İle Kronik Graft Versus Host Hastalığı (GVHD)

Hem. Nevin ÇETİN

Hacettepe Üniversitesi, Ankara

**G**raft Versus Host Hastalığı (GVHD), donörden alınıp hastaya kök hücrelerle birlikte verilen sağlıklı T-lenfositlerin aracılık ettiği şiddetli immünolojik reaksiyon sonucu organ fonksiyon bozukluğu ile giden bir klinik sendromdur. Akut ve kronik olarak ikiye ayrılan graft-versus-host hastalığı (GVHD), allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir (1).

Kısaca GVHD donör bağışıklık hücrelerinin konakçı dokulara reaksiyonu olarak ifade edilebilir. Akut GVHD de etkilenen dokular deri, karaciğer ve gastrointestinal sistemdir. Kronik GVHD ise tutulan sistemler ve klinik tablo otoimmün ve diğer immünolojik bozukluklara benzer klinik özellikleri olan bir sendromdur. Tek bir organ ya da bölgeyle sınırlı olabilir veya yaygın olabilir. Yaşam kalitesi üzerinde ciddi etkiler yaratabilir.

Kronik GVHD geç dönemde genelde nakilden 3 aydan sonra ortaya çıkar ve naklin uzun dönem sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilir.

2005 yılı öncesine kadar GVHD sınıflaması nakilden sonra geçen zamana göre yapılmış olup 100 gün öncesi akut, 100 günden sonrası kronik GVHD olarak belirlenmiştir. Ancak National Institute of Health (NIH), 2005 yılında yapılan bir konsensus toplantısını takiben kronik GVHD'nin tanı ve sınıflandırma kılavuzu oluşturmuştur. Böylelikle akut ve kronik GVHD'nin nakilden geçen zamandan çok klinik özelliklerle ayırt edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

Kronik GVHD'nin yönetiminde takip, tedavi ve destekleyici bakım son derece önemlidir ve hemşire hasta bakımının merkezindeki ekip üyelerinden biri olarak bu uzun süreli komplikasyonun hem semptom takibinde hem de hastaya/ ailesine önerilerde bulunmada önemli bir pozisyondadır. Transplant hemşireliği için erken dönem komplikasyonların takibinde olduğu gibi kronik GVHD'li hasta takibi de kritik bir konudur.

## Risk faktörleri-İnsidans

Allojenik hematopoetik kök hücre nakli sonrası kronik GVHD risk faktörleri daha önce akut GVHD öyküsünün olması, alıcının yaşı, erkek alıcılar için kadın donör kullanımı, akraba olmayan veya HLA uyumsuz donör kullanımı, kök hücre kaynağı (periferik kan, kemik iliği veya göbek kordonu), greft manipülasyonu (T hücre depleasyonu) ve transplantasyon sonrası donör lenfosit infüzyonlarının kullanımı gibi faktörlerdir. Bu faktörlere bağlı olarak insidans % 6 ile % 80 arasında değişir. (3)

Semptomlar genellikle allojenik KHN'den sonraki 3 yıl içinde ortaya çıkar. (3) Nakili takip eden 2 yıl içinde kronik GVHD gelişme riski %50-60 olup en büyük risk faktörü hikayede daha önce akut GVHD'nin olmasıdır. (1)

## Organ Tutulumu ve Klinik Bulgular

- Cilt
- Ağız
- Göz
- GIS
- Karaciğer
- Akciğer
- Kas iskelet
- Genital sistem
- Hematolojik/immünolojik sistem

### Cilt

Tanısal (tek başına yeterli olan) cilt bulguları poikiloderma (atrofi ve hipo/hiperpigmentasyon ile), likenoid lezyonlar, **sklerotik bulgular**, morfea benzeri lezyonlar (lokalize skleroderma), liken sklerozus benzeri lezyonlardır. İleri dönemlerde skleroderma, eklem hareketlerinde kısıtlılık ve eklem kontraktürlerine yol açabilir.

Kalınlaşmış, sıkı ve kırılabilir cilt ile karakterize olan şiddetli sklerotik değişiklikler, genellikle zayıf yara iyileşmesi, yetersiz lenfatik drenaj ve küçük travmalardan kaynaklanan cilt ülserleriyle sonuçlanabilir.

Ayrıca hem akut hem de kronik GVHD'de bulunan, ayırt edici olmayan cilt belirtileri arasında eritem, makulopapüler döküntü ve kaşıntı bulunur. Kuruluk ve parlak görünüm olabilir.

Tırnak bulguları vertikal çizgilenme, kırılma, tırnak kaybı ve onikolizisdir. (tırnağın tırnak yatağından ayrılması) Saçlı deride ise skarlı ya da skarsız alopesi, incelleme ve saçlarda erken beyazlaşma olabilir. Ancak bu bulgular tek başına tanısal değildir.

### 1. Ağız ve Oral Mukoza

Ağız içinde tutulum 3 şekilde olabilir:

- Mukozal tutulum
- Tükürük bezi tutulumu
- Ağız ve çevre dokuların sklerotik tutulumu (Skleroza bağlı ağız açamama)

Ağız boşluğu içinde klinik tanı özellikleri **likan** planusa benzer değişiklikleri içerir. Bunlar beyaz çizgiler ve dantelli görünen lezyonlar veya plak benzeri değişiklikler olarak tanımlanır. Bu değişiklikler dil ve dudaklar dahil herhangi bir ağız yüzeyinde meydana gelebilir. Bunun yanı sıra ağız kuruluğu (kserostomi), ağrı, gıngivitis, tükürükte azalma, çiğneme/yutma güçlüğü, mukoseller, mukozal atrofi, ülserler ve lökoplaki görülebilir.

Liken, lökoplaki ve skleroza bağlı ağız açamama tanısal 3 bulgudur.

### 2. Göz Bulguları

Gözde gelişen oküler sicca sendromu sonucunda kuruluk, yanma, fotofobi (ışığa hassasiyet), bulanık görme, kaşıntı (adeta göze kum atılmış hissi) ve ağrı görülebilir. Schirmer testi ile her iki gözde 5 dakikada 5mm'den daha az ıslanma görülür ve göz kuruluğunu destekler. Göz kapaklarında minimal ödem ve eritem gelişebilir.

### 3. Karaciğer

Kronik GVHD geliştiği durumlarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve kolestatik bulgular ortaya çıkmaktadır. Total bilirubin, ALP üst limitin 2 katından fazla yüksek, ALT ya da AST üst limitin 2 katından fazla yüksek olabilir.

### 4. Kas-iskelet Sistemi

Fasiit ve eklemlerde skleroza bağlı sertlik ya da kontraktürler tanısal bulgular olup skleroderma ve fasiit nedeniyle eklemlerde zaman içinde kontraktürler, hareket kısıtlılığı ve sertlik görülebilir. El parmaklarında, el bileklerinde ve dirseklerde bazen eritem (rash), ödem olabilir. Ayrıca kas krampları, artralji ya da artirit diğer bulgulardır.

### 5. Gastrointestinal Sistem

Özofagusta web, üst -orta 1/3 özofagus bölgesinde striktür/ stenoz tanısal GIS bulgularıdır.

Ayrıca iştahsızlık, bulantı-kusma, kilo kaybı, kilo alamama ve ishal başlangıç semptomları olabilir. Endoskopik biyopsi ile kronik GVHD tanısı için yeterli bulgular elde edilebilir.

### 6. Akciğerler

Bronşiolitis obliterans biyopsi, SFT ya da radyolojik tanı ile gösterilir. SFT değerlendirilmesinde FEV1 değerleri takip edilir.

### 7. Vulva ve Vajina

Vajinal kuruluk, striktür (darlık), vajinal atrofi, dispareni, mukozada eritem ve likenoid değişiklikler olabilir.

## 8. Hematolojik Bulgular -İmmün yetmezlik

Ağır trombositopeni (20.000/mm<sup>3</sup> altında) görülebilir. Bazı hastalarda eosinofili de izlenebilir. Yaygın kronik GVHD'nin devam ettiği hastalarda tekrarlayıcı infeksiyonlar, hipogamaglobulinemi ya da hipergamaglobulinemi de görülebilir. Ayrıca myastenia gravis bildirilen vakalar vardır.

### Skorlama

Organ veya bölgede saptanan bulgular değerlendirilir ve 0-3 arasında puanlanır. Puanların birleştirilmesiyle elde edilen skor sonucu hafif, orta veya şiddetli olarak derecelendirilir.

Orta ile şiddetli tutulumu olan hastalar için sistemik tedavi önerilmektedir.

### Tedavi

Tedavide multidisipliner değerlendirme önemli bir yaklaşımdır. Transplant doktoru ve hemşiresi yanı sıra, oftalmolog, dermatolog, fizyoterapist ve diğer tutulum ile ilişkili diğer tüm bölüm konsültasyonlarının değerlendirilmesi ve rutin takipleri son derece önemlidir.

Primer immünsupresif tedavide standart sistemik steroid ve siklosporin veya takrolimus kullanılır.

Sekonder immünsupresif tedaviler MMF, TKİ, PUVA/Ekstrakorporal fotoferez (ECP) seçilmiş hastalara uygulanabilir.

ECP, akut ve kronik cilt, karaciğer ve oral GvHD için kullanılan bir tedavidir. Metokspiroalen (8-MOP) adı verilen bir ilacı ultraviyole (UV) ışıkla birleştirerek GvHD'ye neden olan beyaz kan hücrelerini yok etmeyi amaçlamaktadır.

Akut GvHD için ECP oldukça hızlı yanıt verirken, kronik GvHD için ECP altı ay veya daha uzun hatta bazı durumlarda 12-18 ay sürebilir.(4)

Destekleyici tedavide tüm hastaların sistemik immünsupresif tedavi sırasında PCP ve kapsüllü mikroorganizmalar dâhil antimikrobiyal profilaksi almaları gerekir.

Ayrıca bölgeye özgü topikal tedaviler, urso-deoksikolik asit, östrojen replasmanı ve bisfosfonatlar, kalsiyum-magnezyum desteği gibi desteklerin önem büyüktür.

Tablo 1. Destekleyici Bakım ve Hemşirelik yaklaşımları

Organ/Bölge	Amaç	Yaklaşım
<b>Cilt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cilt bütünlüğünü korumak</li> <li>Enfeksiyon riskini azaltmak</li> <li>Fonksiyonel bozukluğu önlemek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Düzenli olarak nemlendirme</li> <li>Nemlendirici kremler/ek olarak yağlı kremler</li> <li>Nemlendiriciyi steroidden 30 dk önce uygulama</li> <li>Topikal steroidli kremler</li> <li>Güneşten korunma önlemleri/ güneş koruyucu</li> <li>Sabun yerine jeller</li> <li>Cildin travma/tahrişten korunması</li> </ul>
<b>Ağız ve oral mukoza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mukozal bütünlüğü sağlamak ve bulguları hafifletmek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semptomların şiddetini azaltma</li> <li>İyi ağız hijyeninin sağlanması</li> <li>Sıcak, baharatlı ya da tahriş edici yiyeceklerden sakınma</li> <li>Topikal steroidli gargara(budenosid)</li> <li>Tükürük uyarıcı: şekerless sakız, su yudumlama</li> <li>Topikal analjezik(lidokain)</li> <li>Düzenli dental muayene/konsültasyon</li> </ul>
<b>Göz</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Düzenli göz konsültasyonu-Schirmer testi</li> <li>Steroidli göz damlası</li> <li>Siklosporin göz damlası</li> <li>Sunni gözyaşı</li> <li>Güneşten korunma/gözlük</li> </ul>
<b>Karaciğer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karaciğer fonksiyon testlerinin takibi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Karaciğer fonksiyon testleri takibi</li> <li>Klinik olarak endike ise karaciğer biyopsisi</li> </ul>
<b>Kas-iskelet Sistemi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kas kaybı, zayıflığı, kontraktürlerin önlenmesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fizyoterapi</li> <li>Düzenli egzersiz/masaja teşvik etme</li> <li>Steroid kullananlarda kemik dansitesi</li> </ul>
<b>Gastrointestinal Sistem</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Nütrisyonel değerlendirme</li> <li>Kilo takibi</li> <li>Endoskopi</li> </ul>
<b>Akciğerler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bronşiolitis obliterans takibi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FEV1, FVC, DLCO ile SFT.</li> <li>Dispne, wheezing, öksürük, oksijen satürasyonu takibi</li> <li>Semptomatik hastalarda akc BT. Anormal BT de infeksiyonlar ekarte edilmeli.</li> </ul>
<b>Vulva ve Vajina</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Kimyasal iritanlardan sakınma</li> <li>Kişisel hijyen</li> <li>Steroidli merhemler</li> </ul>
<b>Hematolojik Bulgular-İmmün yetmezlik</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Sitopeniler</li> <li>IgG</li> <li>Eozinofili takipleri</li> </ul>
<b>Performans skoru</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Performans skoru değerlendirme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Yaşa özgü performans skalası ile değerlendirme</li> </ul>

## Sonuç

Kronik graft-versus-host hastalığı immüno-kompetan donör lenfositlerinin nakil sonrasında alıcı (hasta=host) dokularındaki değişik antijenleri "yabancı" tanınması sonrası gelişen uzun süreli immünolojik bir süreçtir. (2) Sıklıkla cilt, ağız, karaciğer ve göz gibi organlar, daha az olarak gastrointestinal sistem, akciğer ve eklemler etkilenirler. Bu hasarlı dokulardaki etkilenmeler ve tedavide verilen yoğun immun-supresyon yaklaşımı enfeksiyona yatkınlığa sebep olur. KGVHD'ye bağlı ölümlerin çoğu bu enfeksiyonlara sekonderdir. Uzun vadeli etkileri olan bu komplikasyonun yönetiminde multidisipliner yaklaşım, yakın takipler, immünsupresif tedaviler ve destek tedaviler yer alır. Ekip üyelerinden biri olarak hemşireler bu uzun süreli komplikasyonun hem semptom takibinde hem de hastaya/ ailesine önerilerde bulunmada önemli bir rol oynamaktadır.

## Kaynaklar

- AKPEK Görgün, Kronik Graft -versus- Host Hastalığı: Yeni Tanımlama ve Sınıflama Kriterleri, THD 9. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu
- KANSU Emin, Stem Hücre Naklinden Sonra Görülen Graft-versus-Host Hastalığı, Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu
- Filipovich AH, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:945-56.
- John Murray, Jacqui Stringer, and Daphna Hutt, Graft-Versus-Host Disease (GvHD), The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses 2018;11:220-251
- KEKLİK Muzaffer, ÇETİN Mustafa, Kronik Graft Versus Host Hastalığı, THD Hematolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli 2019; 127-135
- Anthony Nolan, Life after transplant: an essential guide to graft versus host disease (GvHD)

# Akut Graft Versus Host Hastalığında Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları

Dr. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA

Hacettepe Üniversitesi, Ankara

**H**ızla gelişmekte olan kök hücre/hücresele tedaviler alanında mezenkimal kök hücreler (MKH) klinik uygulama potansiyeli açısından en çok ilgi çeken ve kullanımı giderek artan hücrelerdir. MKH'ler rejeneratif tıp amaçlı uygulamalar için en uygun hücre tipidir. Bu hücrelerin GVHH alanında kullanımı 2000'li yılların başlarında gündeme gelmiş ve günümüzde oldukça sık başvurulan bir uygulama haline almıştır. Allojenik HKHN grefti içerisindeki T lenfositlerin hasta vücuduna karşı immün atağı sonucu oluşan akut GVHH'de steroidle refrakterlik durumunda ikinci seçenek tedaviler arasında yer almaktadır. Ülkemizde bu endikasyonla kullanımı geri ödeme kapsamındadır. MKH'lerin aGVHH'da kullanımından optimum yarar sağlanabilmesi için GVHH patogenezinin ve MKH etki mekanizmalarının iyi bilinmesi gerekir.

Akut GVHH patogenezinde T lenfositler başrolde olmakla birlikte intestinal epitel ve barsak mikrobiyotasının başlatıcı olduğu genel bir immün disregülasyon söz konusudur.

GVHH gelişimi başlıca üç safhada olur (1-3).

İlk aşama (aferent faz), antijen prezante eden hücrelerin (antigen presenting cells/APC) aktivasyonudur. Hazırlık rejimi etkisiyle doku hasarı sonucu sitokin aktivasyonu (TNF alfa, IL-6, IL1) ve inflamasyon olur. Başta epitel hücreleri olmak üzere hasta hücrelerinin doku grubu antijenleri ve adezyon molekül ifadeleri artar. Barsak epitel harabı sonucu bakteriyel translokasyon, barsak mikrobiyotasında değişiklikler meydana gelir, DAMP (danger associated molecular pattern) ve PAMP (pathogenic associated molecular pattern) moleküllerinin etkisiyle oluşan aşırı inflamasyon/sitokin fırtınası (cytokine storm) ortamında APC aktivasyonu meydana gelir. Bu süreçte başlangıçta, hasta dokularına ait dendritik hücre, Langerhans hücreleri, B lenfosit ve diğer doku hücreleri APC özelliğindedir. İlerleyen aşamada donör kökenli kan elemanları da tabloya dahil olur.

İkinci aşama eferent fazdır. Aktive olmuş APC'lerin donör T lenfositlerine alloantijenleri sunmasıyla aGVHH'nın ikinci fazı başlar. T hücre proliferasyon/ekspansiyonu, artmış hücre trafiği vardır. Ağırlıklı olarak CD8 T lenfositler aktive olur. CD4 T lenfositlerin de bilhassa gastrointestinal sistemde bu tabloya katkısı vardır. Donör T lenfositlerinin aktivasyonu ile IL2 ve iFN- $\gamma$  uyarımı, artan immün cevap ile birlikte de T ve NK aktivasyonunun aşırı uyarımı olur.

Üçüncü aşama efektör fazdır. Aşırı inflamasyon ve doku hasarı vardır. Donör T lenfositlerinin hedef dokuya migrasyonu ve atağı sonucu antijen sunumu yüksek olan epitel hücreleri başta olmak üzere doku hasarı olur. Doku hasarında hazırlık rejiminin de etkisi vardır. Bu tabloda T lenfositler yanında nötrofiller, makrofajlar, NK hücreler, NK-T hücreler de rol alır. Regülatör T lenfositler ise baskılayıcıdır.

Mezenkimal kök hücreler (MKH): Steroid refrakter aGVHH'da yeri vardır.

aGVHH'da ikinci seçenek tedavilerin seçimindeki uygulama standart değildir. GVHH'da refrakter vakalarda MKH kullanımı bazı merkezler/ülkelerde tercih edilen bir uygulama olsa da etkinliği konusunda tereddütler nedeniyle bu uygulamayı desteklemeyenler



de vardır. Bu hücrelerin GVHH profilaksisi amacıyla kullanımı ise yaygın bir uygulama değildir. Akut GVHH önlenmesinde etkin olmadığı buna karşın pre-transplant veya posttransplant aşamada profilaktik verilen MKH'lerin kGVHH önlenmesine katkı sağladığını gösteren yeni çalışmalar bildirilmiştir (4).

GVHH patogeneğinde farklı mekanizmalar etkili olduğundan tedavi hedefi olarak değişik aşamalarda etkili ajanlar kullanılabilir. MKH'lerin GVHH'da kullanımına temel teşkil eden en önemli özelliği immünmodulatuar etkiye sahip olmalarıdır (5-7). Hücrelerin elde edildiği doku kaynağına göre MKH'lerin fonksiyonlarında bazı değişiklikler gözlemlenebilir. MKH üretimi için en sık kullanılan doku kaynakları kemik iliği, yağ dokusu, göbek kordonu dokuları, placentası, amnion membranı ve dental dokulardır. Bu dokulardan elde edilip in-vitro çoğaltılan MKH'lerin genel özellikleri (plastik adezyon, stromal fenotipik belirteçler, osteojenik, adipojenik, kondrojenik farklılaşma potansiyeli) ortak olsa da dokunun fonksiyonuna göre epigenetik olarak muhafaza ettikleri bazı özellikler yönünden farklılık vardır. İmmünsupresif, antiinflamatuar, trofik, anjiojenik, antiapoptotik özellikleri kaynak dokuya ve/veya uygulama öncesi maruz kaldıkları ortama göre değişiklik gösterir (ör. kordon,placentası kökenli MKH'lerin immünsupresif özelliklerinin daha yüksek olması). Fonksiyonel esnekliğe sahip olan MKH'ler hasarlı dokunun ihtiyacına göre sekretuar özelliklerini değiştirerek onarım sürecine katkı sağlamaktadır. Bu nedenle, hastaya uygulama yapılmadan önce laboratuvar ortamında inflamatuvar uyarıya maruz bırakılarak veya GVHH hasta plazması ile muamele edilerek anti-inflamatuar özelliklerinin artırılmasına yönelik yaklaşımlar vardır (ör. IFN gamma priming)(8-9).

MKH'lerin onarım sürecinde önemli bir özelliği de hasarlı dokulara migrasyon göstermeleridir. İmmünmodulatuar özelliklerinin artırılmasında lenfoid dokulara yönelerek (homing) immün hücrelerle yakın iletişim halinde olmalarının önemi vardır. Bununla birlikte solubl faktörler salgılayarak ve ekstraselüler veziküller (ECV) ile uzak dokularda da etki gösterebilirler (parakrin etki) (10-11). MKH'lerin bu çok yönlü ve değişken özelliklerinin bilinmesiyle klinikte uygun zaman(lar)da, uygulama

öncesi seçilmiş koşullara maruz bırakılarak veya hasarlı dokulara veya lenfoid dokulara doğru migrasyon özelliklerinin artırılarak bu uygulamaların etkinliğinin artırılması sağlanabilir. MKH'lerin immünsupresif özelliklerinin artırılması amacıyla MKH vericilerinin HLA-gen polimorfizmlerinin önemine de değinilmektedir (12).

MKH'ler aGVHH'da farklı mekanizmalarla etki göstermektedir (4-12).

Konnektif doku hücrelerine farklılaşabilme potansiyeli taşımaları nedeniyle hasarlı doku onarımına direkt katkı sağlayabilirler; ancak bu mekanizmanın in-vivo etkinliği kanıtlanmış değildir. MKH'lerin daha çok indirekt mekanizmalarla etki gösterdiği, endojen tamir mekanizmalarını harekete geçirerek tamir ve rejenerasyona katkı sağladıkları kabul edilmektedir. Bu mekanizmada en önemli etki salgıladıkları büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler, ekstraselüler veziküller/eksozomlar ve hücre: hücre ve hücre: ekstraselüler matriks (ESM) ilişkileri ile sağlanmaktadır. Salınan faktörler ve oluşan metabolik mediatörler MKH aracılı immün modulasyonda temel rol oynar. Adaptif ve "innate" immün sistem üzerine kuvvetli immünsupresif etki gösterirler. Kontakt ilişkili ve sekretuar mekanizmalarla T ve B lenfosit proliferasyonunu baskılar ve anti-inflamatuar etki gösterirler. Triptofan metabolizması metaboliti olan indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), prostaglandinler (PGE2), IL10, IL7, HLA-G, hepatosit büyüme faktörü, FasL sekresyonu ve kemokin ifade değişimleri MKH'lerin immünmodulatör özelliklerini destekler. Bu hücreler MHC sınıf II ve ko-stimülör molekülleri (CD80,CD86) ifade etmemeleri nedeniyle immün sistem atağından korunurlar. MKH'ler ayrıca APC ve dendritik hücrelerin aktivasyonunu önler ve regülör T hücreleri uyurarak da immün supresif etki gösterir.

#### **Mezenkimal kök hücrelerin akut GVHH'da kullanımı**

MKH'lerin deneysel modellerde etkinliği genellikle oldukça iyi olsa da insanlarda yapılan uygulamaların sonuçları değişkendir. Çalışmaların dizaynı, hastalık tanısı, MKH kültür yöntemleri, uygulamada zamanlama, verilen hücre dozları, veriliş sıklığı gibi çok değişken vardır. Bu nedenle genel olarak MKH uygulamalarının etkinliğinin değerlendirilmesi zordur. MKH uygu-

lamalarının klinikte uygulanmaya başladığı 2000'li yılların başlarından itibaren yapılan deneme uygulamaları ve klinik çalışma sonuçlarına göre bu hücrelerin kullanımının genellikle güvenli olduğu, ciddi yan etki oluşturmadığı kabul edilmektedir (13). En fazla klinik deneyimin olduğu alanlardan birisi olan refrakter aGVHH tedavisinde elde edilen sonuçlar genellikle etkinlik ve güvenlik açısından olumlu yönde ve ümit vericidir. Ancak MKH in-vivo uygulamaları konusunda genel değerlendirme yapmak zordur, çok değişkenli olan bu uygulamalar konusunda bir rehber ihtiyacı olduğu vurgulanmaktadır (14). İnsanlarda MKH uygulamalarının başladığı erken yıllardan itibaren farklı firmalar tarafından MKH'lerin klinikte kullanıma uygun ticari bir ürün haline getirilmiş olması bu hücrelerin rejeneratif tıpta yüksek potansiyeline işaret etmektedir. Henüz FDA onayı almış bir ticari MKH ürünü olmasa da ruhsatlı çok sayıda preparat bulunmaktadır (15,16).

GVHH'da MKH kullanımı ile ilgili klinik uygulama sonuçlarına göre değerlendirme yapılacak olursa;

Farklı endikasyonlarla MKH uygulamalarında olduğu gibi GVHH alanında da klinik çalışma sonuçları değişkendir. Deneyim, özellikle steroide refrakter GVHH'da ikinci seçenek tedavi olarak MKH kullanıma aittir. Bu alanda ilk uygulamanın çocuk hastada Le Blanc ve ark tarafından 2004 yılında yayınlanmasının ardından 2008 yılında EBMT komitesi tarafından steroide refrakter ağır GVHH'da MKH Faz II çalışma sonuçları yayınlanmış, ve in-vitro ortamda hazırlanmış MKH infüzyonlarının steroide dirençli aGVHH'da etkili olabileceği ve bu etkinin MKH vericisinden bağımsız olduğu bildirilmiştir. Ardından yayınlanan bir çalışmada Prochymal adında ticari MKH preparatı kullanılarak da benzer etki elde edilmiş ve GVHH hastalarında bu uygulamanın güvenli olduğu ileri sürülmüş, Faz III çalışmada ise primer hedefe ulaşılmassa da karaciğer ve GIS cevabının daha iyi olduğu bildirilmiş ve Avrupa ile ABD çalışmaları arasında çelişkili sonuçlar dikkati çekmiştir (17-21). İlk uygulamalar sonucunda beliren diğer bir soru ise Ning ve ark.nın2008 yılındaki makalesi ile ortaya konmuş, hematolojik malignitelerde hastalık rekürans oranının MKH uygulanan hastalarda artmış olabileceği bildirilmiş, ardından randomize kontrollü bir çalışmada ise HKHN'de MKH



infüzyonunun platelet engraftmanını desteklediği, lösemi rekürrensine yol açmadığı bildirilmiştir (22,23).

Literatürde MKH araştırma ve uygulamalarına ait çok sayıda yayın bulunmaktadır. Chen tarafından 2015 yılında yapılan derleme/metaanalizde 13 çalışmaya ait 301 hastada uygulama sonuçları özetlenmiş (24); hastaların %44'ünde tam cevap, %23'ünde parsiyel veya mixt cevap alındığı, GIS ve karaciğer GVHH'a göre cilt tutulumu olan ve daha düşük evrede olan hastalarda sonuçların daha iyi olduğu bildirilmiş, ayrıca çocuk hastalarda erişkinlere göre cevabın daha iyi olduğu yönünde bir eğilim dikkati çekmiştir. Diğer bir çalışmada da multipl vericilerden hazırlanan havuzlanmış MKH kullanımının refrakter aGVHH'de >%80 cevap oluşturduğu bildirilmiştir (25).

Akut GVHH tedavisi amaçlı yapılan uygulamalar yanında profilaksi amacıyla da MKH uygulaması yapılmaktadır (26). Yakın zamanda yılında yapılan bir metaanalizde hematolojik malignite nedeniyle nakil yapılan hastalar, GVHH ve MKH kullanımı sonuçları yönünden ele alınmış. Bu çalışmaya hem GVHH tedavisi için kontrollü çalışmalar hem de profilaksi amacıyla yapılan randomize kontrollü uygulamalar dahil edilmiş, kemik iliği veya kordon kaynaklı MKH'lerin 3.4x10e5-7.2x10e6 /kg dozlarında kullanıldığı, profilaksi amaçlı olarak bir kez, tedavi amaçlı uygulamalarda ise tekrarlayan dozlarda kullanıldığı bildirilmiştir (4). Akut GVHH'da tedavi amaçlı uygulamalarda MKH alan gruplarda kontrole göre cevap ve yaşam oranının daha yüksek olduğu gözlenmiş, profilaksi amaçlı uygulamada ise, kontrol gruba göre daha erken engraftman ve aGVHH riskinde azalma eğilimi olduğu gözlenmiştir. Bu değerlendirmede ilgi çeken bir sonuç ise profilaktik uygulamanın kronik GVHH oranında belirgin azalmaya yol açmış olduğunun ve bilhassa kordon kaynaklı MKH'lerin engraftman desteği sağlama yönünden daha uygun olduğunun gösterilmesidir. Profilaktik uygulamada ayrıca, nakil öncesi yerine nakil sonrası uygulamanın daha uygun olduğu bildirilmiştir.

#### Türkiye'de GVHH'da MKH uygulamaları

Ülkemizde aGVHH tedavisi amaçlı MKH uygulamasının geri ödeme kapsamında olması nedeniyle bu konuda oldukça fazla deneyim olmuş, son zamanlarda da profilaksi amaçlı kullanım da bu kapsama girmiştir. Çok sayıda merkezde yapılan bu uygulamalara ait bilgiler T.C. Sağlık Bakanlığı arşivinde bulunmaktadır. Burada GVHH'da ülkemizde yapılan ve yayınlanan, tek merkezlere ait MKH klinik uygulamaları özetlenmiştir.

Erbey ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanan çalışmada (27), allojenik HKHN yapılan ve steroide refrakter aGVHH gelişen 33 çocuk hastada yapılan MKH uygulamaları özetlenmiş, 25 hastada cevap alındığı, bu grupta 2 yıllık yaşam şansının %64, cevap vermeyenlerde %29 olduğu bildirilmiştir. Otuz üç hastaya toplam 68 doz kemik iliği kökenli MKH'lerin 2 hafta ara ile verildiği bu çalışmada tutulan organlara göre tedavi cevabı değerlendirildiğinde cilt ve GIS cevabının karaciğer tutulumuna göre daha iyi olduğu görülmüştür. 2019 yılında yayınlanan Bozkurt ve ark.'nın çalışmasında ise yine çocukluk çağı steroide dirençli aGVHH hastalığında 22 hastaya yapılan MKH uygulamaları özetlenmiş; hastaların %46 sında tam, %14'ünde kısmi cevap elde edilmiş. Bu çalışmada ekstrakorporal fotoferez işleminin 4 uygulamasına cevap alınamayan hastalara MKH infüzyonu, 2x10e6 /kg bir hafta ara ile 2-4 kez verilmiş. Bu çalışmada da organ spesifik cevap diğer pediatrik çalışmalara benzer olarak en iyi cevap cilt GVHH'da gözlenmiş, GIS ve karaciğer cevabı benzer bulunmuş (28). Erişkin hastalarda Çetin ve ark.'nın bildirdiği çalışmada ise çoklu ilaç tedavisine dirençli GVHH hastalarında MKH infüzyonlarından yarar sağlandığı bildirilmiştir (29). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada (Akçay ve ark) ise pediatrik hastalarda (n=9) aGVHH cilt lezyonlarında fibrin matriksle verilen kordon kaynaklı MKH uygulaması sonrası epitelizasyon görüldüğünü ve %50 hastada tam veya kısmi cevap alındığını bildirilmiştir (30).

Özetle,

Kök hücre ve hücrel tedaviler, gelişen bilim/teknoloji ve artan deneyim ile birlikte, günümüzün umut vadeden, geleceğin ise çok etkili tedavi yöntemleri olma yolunda hızla ilerlemektedir. MKH'ler immünmodulator hücrel tedaviler arasında yer almakta, bu özellikleriyle GVHH tedavi ve önlenmesinde kullanım için uygun hücreler olarak kabul edilmektedir. Akut GVHH tedavisinde steroide refrakterlik geliştiğinde ikinci seçenek tedaviler arasında yer almaktadır. Etkinliğin yüksek olması için erken aşamalarda verilmesi daha uygundur.

Steroide refrakter aGVHH'da ikinci seçenek uygulamaların etkinliği kısıtlıdır ve klinikte yönetimi zor bir durumdur. Güvenlik ile ilgili olumlu bildirimlerin de etkisiyle, MKH uygulaması, birçok merkezde HKHN klinik ekipleri tarafından sık başvurulan bir tedavi şekli haline almıştır. MKH'lerin aGVHH tedavisinde kullanımı konusunda çok sayıda çalışma olup bunların önemli bir kısmında steroide refrakter aGVHH'da olumlu sonuçlar bildirilmiş olsa da, çok merkezli çalışmalar, metaanaliz değerlendirmelerinde etkinlik değerlendirme sonuçları tartışmalıdır. Profilaktik kullanımda ise MKH'lerin kronik GVHH'nın önlemede etkili olabileceği ileri sürülmüştür.

MKH uygulamalarında, hasta seçiminden verici özellikleri, nakil işleminin özellikleri, MKH hazırlama yöntemleri, kaynak doku özellikleri, verilen hücre dozları, uygulama sıklığı ve diğer birçok konuda farklı yaklaşımlar olması bu konuda genel bir sonuç çıkarılmasını engellemektedir. Bu konuda bir rehber çıkarılması yönünde girişimler vardır. MKH'lerin hastadaki patolojiye ve hastanın durumuna göre kişiye özel hazırlanması, infüzyon öncesi belirli işlemlere maruz bırakılması, MKH vericisi seçimi, hücre dozları, veriliş yöntemi ve sıklığının, hastanın son durumu, almakta olduğu tedaviler göz önünde bulundurularak ayarlanmasıyla etkinliğin artırılması mümkün olacaktır.

## Kaynaklar

- Ferrara JLM, Reddy P. Pathophysiology of Graft-Versus-Host Disease .Semin Hematol 2006; 43, (1);3-10.
- Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-Host Disease Lancet. 2009 May 2; 373(9674): 1550–1561.
- Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease — Biologic Process, Prevention, and Therapy. N Engl J Med 2017; 377:2167–2179.
- Zhao L, Chen S, Yang P, Cao H, Li L. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease Stem Cell Res Ther 2019;10(1):182.
- Burnham AJ, Daley-Bauer LP, Horwitz EM. Mesenchymal stromal cells in hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 2020 24;4(22):5877–5887.
- Zhou X, Jin N, Wang F, Chen B. Mesenchymal stem cells: a promising way in therapies of graft-versus-host disease. Cancer Cell Int. 2020; 7;20:114.
- Elgaz S, Kuçi Z, Kuçi S, Bönig H, Bader P. Clinical Use of Mesenchymal Stromal Cells in the Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. Transfus Med Hemother. 2019 ;46(1):27-34.
- de Noronha NC, Mizukami A, Caliári-Oliveira C, Cominal JG, JLM R, Covas DT, et al. Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies. Stem Cell Res Ther. 2019;10:131.
- Silva-Carvalho AE, Rodrigues LP, Schiavinato JL, Alborghetti MR, Bettarello G, Simões BP, Neves FAR, Panepucci RA, Carvalho JL, Saldanha-Araujo F. GVHD-derived plasma as a priming strategy of mesenchymal stem cells. Stem Cell Res Ther. 2020 Apr 16;11(1):156.
- Fujii S, Miura Y, Fujishiro A, Shindo T, Shimazu Y, Hirai H, Hidetoshi T, Takaori-Kondo A, Ichinohe T, Maekawa T. Graft-Versus-Host Disease Amelioration by Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal/Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Is Associated with Peripheral Preservation of Naive T Cell Populations. Stem Cells. 2018 ;36(3):434-445.
- Seo Y, Kim HS, Hon IS. Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Immunomodulatory Therapeutics. Stem Cells Int 2019; 26;2019:5126156.
- Zoehler B, Fracaro L, Senegaglia AC, Bicalho MG. Infusion of Mesenchymal Stem Cells to Treat Graft Versus Host Disease: the Role of HLA-G and the Impact of its Polymorphisms. Stem Cell Reviews and Reports 2020;16:459–471.
- Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, Fergusson D, Winston BW, Marshall JC, Granton J, Stewart DJ; Canadian Critical Care Trials Group. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. PLoS One. 2012;7(10): e47559.
- Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. Cell Stem Cell. 2018 Jun 1; 22(6):824–833.
- Pereira CTD., Moncaubeig F., Farid S. S. Impact of allogeneic stem cell manufacturing decisions on cost of goods, process robustness and reimbursement. Biochem. Eng. J. 2018; 137, 132–151.
- Levy O, Kuai R, Siren EMJ, Bhere D, Milton Y, Nissar N, De Biasio M, Heinelt M, Reeve B, Abdi R, Alturki M, Fallatah M, Almalik A, Alhasan AH, Shah K, Karp JM. Shattering barriers toward clinically meaningful MSC therapies. Sci Adv. 2020; 6(30): eaba6884.
- Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, et al. Treatment of severe acute graft versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. Lancet. 2004;363:1439–41.
- Le Blanc K, Frasson F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, Lewis I, Lanino E, Sundberg B, Bernardo ME, Remberger M, Dini G, Egeler RM, Bacigalupo A, Fibbe W, Ringdén O, Developmental Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. Lancet. 2008;371(9624):1579.
- Kebriaei P, Isola L, Bahceci E, Holland K, Rowley S, McGuirk J, Devetten M, Jansen J, Herzig R, Schuster M, Monroy R, Uberti J. Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(7):804
- Galipeau J. The mesenchymal stromal cells dilemma--does a negative phase III trial of random donor mesenchymal stromal cells in steroid-resistant graft-versus-host disease represent a death knell or a bump in the road? Cytotherapy. 2013 Jan;15(1):2-8
- Martin PJ, Uberti JP, Soiffer RJ, Klingemann H, Waller EK. Prochymal improves response rates in patients with steroid-refractory acute graft versus host disease involving the liver and gut: Results of a randomized, placebo controlled, multicenter phase III trial in GVHD. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16: S169.
- Ning H, Yang F, Jiang M, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study. Leukemia. 2008;22(3):593–9.
- Liu K, Chen Y, Zeng Y, Xu L, Liu D, Chen H, Zhang X, Han W, Wang Y, Zhao T, Wang J, Wang J, Han Q, Zhao C, Huang X. Coinfusion of mesenchymal stromal cells facilitates platelet recovery without increasing leukemia recurrence in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: a randomized, controlled clinical study. Stem Cells Dev. 2011;20(10):1679–85.
- Chen X, Wang C, Yin J, Xu J, Wei J, Zhang Y. Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015; 10(8):e0136991.
- Bonig H, Kuçi Z, Kuçi S, Bakhtiar S, Basu O, Bug G, Dennis M, Greil J, Barta A, Kállay KM, Lang P, Lucchini G, Pol R, Schulz A, Sykora KW, Teichert von Luettichau I, Herter-Spie G, Ashab Uddin M, Jenkin P, Alsultan A, Buechner J, Stein J, Kelemen A, Jarisch A, Soerensen J, Salzmann-Manrique E, Hutter M, Schäfer R, Seifried E, Paneesha S, Novitzky-Basso I, Gefen A, Nevo N, Beutel G, Schlegel PG, Klingebiel T, Bader P.
- Children and Adults with Refractory Acute Graft-versus-Host Disease Respond to Treatment with the Mesenchymal Stromal Cell Preparation “MSC-FFM”-Outcome Report of 92 Patients. Cells. 2019;8(12):1577.
- Kuzmina LA, Petinati NA, Parovichnikova EN, Lubimova LS, Gribanova EO, Gaponova TV, Shipounova IN, Zhironkina OA, Bigildeev AE, Svinareva DA, Drize NJ, Savchenko VG. Multipotent mesenchymal stromal cells for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease—a phase II study. Stem Cells Int. 2012(1):968213.36.
- Erbey F, Atay D, Akçay A, Ovali E, Öztürk G. Mesenchymal stem cell treatment for steroid refractory graft-versus-host disease in children: a pilot and first study from Turkey. Stem Cells Int 2016;2016:1641402,
- Bozkurt C, Karaöz E, Adaklı Aksoy B, Aydoğdu S, Fişgın T. The Use of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Childhood Steroid-Resistant Acute Graft-Versus-Host Disease: A Retrospective Study of a Single-Center Experience. Turk J Haematol 2019 Aug 2;36(3):186-192.
- Cetin M, Akyol G, Gonen ZB, Keklik M, Zarsarsiz G, Unal A, Tiren-Verbeet NL, Kaynar L. Additional infusions of mesenchymal stem cells improve response rate in multidrug-resistant GvHD patients. Bone Marrow Transplant. 2017 ;52(5):783-785. .
- Akçay A, Atay D, Yilanci M, Kongur M, Eyüboğlu F, Öztürk G, Ovali E. The Use of Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells Seeded Fibrin Matrix in the Treatment of Stage IV Acute Graft-Versus-Host Disease Skin Lesions in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. Pediatr Hematol Oncol. 2020 doi: 10.1097/MPH.0000000000001964.

# Akut ve Kronik Graft Versus Host Hastalığında Cilt Bulguları

Dr. Sibel ERSOY EVANS

Hacettepe Üniversitesi, Ankara

**G**raft-Versus-Host Hastalığı (GVHH), en sık hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası görülmekle birlikte; solid organ transplantasyonu, ışınlanmış kan ve kan ürünleri transfüzyonu, immün yetmezliği olan alıcılara kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ve immün yetmezliği olan fetusa annenin lenfositlerinin geçişi ile de görülebilir.

GVHH, klasik olarak kök hücre transplantasyonu sonrası ilk 100 gün içinde meydana gelirse akut GVHH, 100 günden sonra meydana gelirse kronik GVHH olarak sınıflandırılır. Ancak; hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulamalarında; başta donör lenfosit infüzyonları olmak üzere, GVHH seyrini değiştirebilen bazı yeni trendler sonucu 100 günden sonra (geç başlayan akut GVHH olguları) ve 100 günden erken başlayan kronik GVHH olguları gözlenmektedir. Hatta; 1 veya daha fazla akut GVHH manifestasyonunun, kronik GVHH tanısı olan hastada bulunması olarak tanımlanan Overlap sendromu da görülmektedir. Bu nedenle; bu durumları kapsayacak şekilde 2005 National Institutes of Health Consensus kriterleri ile belirlenen yeni sınıflandırılma yapılmıştır.

Akut GVHH; eritem, makülopapüler döküntü, bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal, ileus ve kolestatik karaciğer hastalığı ile karakterize klinik sendromdur. Akut GVHH, insanlarda gözlenen en yoğun inflamatuvar cevaplardan biridir ve patogeneğinde; afferent, eferent, ve efektör fazdan oluşan 3 aşamalı inflamatuvar cevap modeli vardır. En sık gözlenen deri döküntüsü, başlangıçta akral yerleşimli morbiliform ekzantem şeklindedir. İleri evrelerde, jeneralize eritrodermi, deskuamasyon ve bül oluşumu gözlenebilir. Mukoza tutulumu da varsa; klinikopatolojik olarak TEN'den ayırım oldukça zordur. Ayırıcı tanısında; ilaç erüpsiyonu, engrafman sendromu, viral ekzantemler ve lenfosit recovery sendromu deri bulguları düşünülmelidir. Tedavisi hastalığın evresine göre planlanmakta olup; deri tutulumu VYA %50 ve daha azı olan hastalarda topikal steroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılmaktadır.

Kronik GVHH; genellikle kök hücre transplantasyonu sonrası geç dönemde ortaya çıkan, öncelikle deri ve karaciğer; göz, gastrointestinal sistem, akciğerler, kas, eklem ve fasya tutulumu ile karakterize kollajen doku hastalığı benzeri bir klinik sendromdur. Kronik kutanöz GVHH klinik spektrumu; likenoid ve sklerodermoid özellikte döküntüler olarak ikiye ayrılabilir. 2005 National Institutes of Health Consensus kriterlerine göre; tanı koydurucu özellikler poikiloderma, liken planus benzeri, skleroderma benzeri, morfeiform ve liken sklerozus benzeri döküntü olarak belirlenmiştir. Bunların dışında; doğrudan tanı koydurucu olmasa da, dispigmentasyon, iktiyozis, psoriaziform erüpsiyon, akral eritem, tip

2 pitriyazis rubra pilaris, ekzematoid erüpsiyon, atopik dermatit benzeri erüpsiyon ve lupus eritematosus benzeri erüpsiyon gibi oldukça geniş bir klinik spektrum görülebilir. Kronik GVHH'nin tedavisinde de hafif olgularda, öncelikle topikal steroidler ve topikal kalsinörin inhibitörleri kullanılmaktadır.

Sonuç olarak; GVHH pek çok organ ve sistemi tutabilen multi-organ bir hastalıktır. Hem akut hem de kronik GVHH de en sık tutulan organ deridir. Tanısı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemlidir.

# COVID Süresince Kök Hücre Nakli Uygulamalarında Neler Değişti?

Dr. Nihan Banu AYDANIÇ

SGK Süreyyapaşa SSGM, İstanbul

5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu ve diğer kanunlardaki özel hükümler gereği genel sağlık sigortasından yararlandırılan kişilerin tıbben gerekli görülen sağlık hizmetlerinin bedelleri SUT ve eki EK-2/C Listesinde belirtilen, Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) hükümleri doğrultusunda Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanmaktadır.

## 2.4.2.B - Kök hücre nakli tedavileri

### 2.4.2.B-1 - Kemik iliği nakli

- (1) gereği Kemik iliği nakli tedavilerinde; hastaların öncelikle anne, baba, kardeş ve çocuklarından HLA doku grubu uyumlu verici bulmak amacı ile tarama yapılır.
- (2) gereği Tarama sonucu uygun verici bulunamadığı takdirde; yurt içindeki kemik iliği doku bilgi bankalarınca, öncelikle yurt içi verici kaynakları taranacak olup tarama sonucu uygunluk gösteren kemik iliği verici adayı bulunamaması durumunda, yurt dışı verici kaynaklarının taranmasına da başlanabilmektedir.
- (6) gereği Tedavisi için kemik iliği nakli gereken ve yurt içinde uygun vericisi bulunmadığı ülkemizdeki kemik iliği doku bilgi bankalarınca rapor edilen hastalar için, yurt dışındaki kemik iliği bankaları aracılığı ile çalışılacak testlerin bedelleri Kurum tarafından karşılanmaktadır.

Ayrıca SUT Eki EK-2/C Listesi 7.12. Hematoloji- Onkoloji- Kemoterapi ana başlığı Kemik İliği Nakli başlığı altında;

P704971 Hematopoietik hücre nakli, allojenik (Akraba dışından) SUT kodlarının açıklama kısmında "Sağlık Bakanlığı Hematopoietik Kök Hücre Nakli Endikasyon Listesinde yer alan verici tipi tanımlamasına göre Kurumca karşılanır" denilmektedir.

### Sağlık Bakanlığı Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Endikasyon Listesi (HKHTL)

GENEL PRENSİPLER Md 1 gereği incelemede şayet aile içi uygun verici bulunamaz ise aile dışı verici taramasının yapılmasının uygun olduğu belirtilmektedir.

Md 2 Gereği Aile dışı verici taramasında yüksek çözünürlük moleküler incelemede 9-10/10 uyumlu verici bulunabilir ise bu vericilerden HKHN uygulanması uygundur. Denilmekte olup yine;

Sağlık Bakanlığı Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Endikasyon Listesinde, Genel Prensipler, Verici Tiplerinin Tanımlanması başlığı altında;

#### 2. Tam veya İyi Uygun Aile Dışı veya İyi Uygun Aile İçi Verici:

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

Bu kapsamda; Her iki kurum mevzuatları gereği;

Aile dışı verici taramasında yüksek çözünürlük moleküler incelemede öncelikle yurt içi taramalarda uyumlu verici bulunabilir ise bu vericilerden HKHN uygulanması, tarama sonucu yurt içinde uygun vericisi bulunmadığı ülkemizdeki kemik iliği doku bilgi bankalarınca rapor edilen hastalar için yurt dışı verici kaynaklarının taranmasına başlanabilmektedir.



Söz konusu sağlık hizmetlerinin bedelleri Kurumca (İstanbul Sosyal Güvenlik İl Müdürlüğü Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezi tarafından) yurt dışı veya yurt içi kemik iliği doku bilgi bankasına avans şeklinde ya da yurt dışı ilgili banka hesaplarına havale edilerek ödenmektedir. Şahsa fatura düzenlenmiş ise kişiye ödenmektedir.

Covid-19 sürecinde işleyişte ulaşılabilen donörler, temin edilebilen kök hücre nakil ürünü ve hastalarımız ile ilgili aksaklık yaşanmaması için nakil merkezleri, yurt içi doku bankaları ile SGK her zamanki işbirliği içindeki çalışmasını titizlikle yürütmüştür. Örnek olarak bir hastamız için Mayıs 2020 tarihinde Haploidentik Nakil yapılmış olup, gerekçeleri ile izleyen Kasım ayında Almanya Doku Bankasına kayıtlı bir vericiden kök hücre nakli için ürün+kurye bedeli avans ödemesi yapılmış olup, izleyen (6) altı gün sonra faturası kesilmiş, bunu izleyen (8) sekizinci günde ürün ülkemize, nakil merkezine ulaştırılmış ve nakil yapılmış ve de bunu izleyen (24) yirmi dördüncü gün asıl fatura (henüz paket süre içerisinde) Kurumumuza ulaşmış ve avans kapatma işlemi de kayda alınarak tüm işlemleri sonlandırılmıştır.

Mart 2020 COVID-19 Pandemi ilanı ve geldiğimiz noktadaki bir yıllık süreci Mart-Ağustos ayı arası ilk beş (5) ay ile Ağustos-Mart 2021 arası ikinci yedi (7) ay olarak iki gruba ayırarak konuşabiliriz.

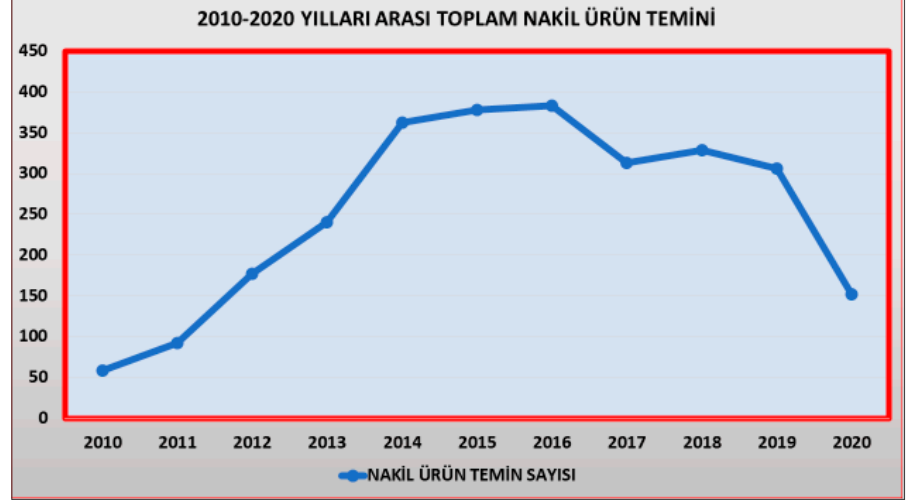
Öncelikle Pandemi ilanı ile ilk beş (5) ayda yoğun Tarama ve Nakil iptalleri söz konusu oldu. Sıklıkla yurt dışı vericilerin liste dışı kalması, silinmesi, donör değişikliği ile karşı karşıya kaldık. Yurt içi donörü var olan hastalarda yurt içi nakle dönüş arttı.

Yine ikinci büyük problem uçuşların kapanmasıydı. Aktarmalı uçuşlar nedeniyle ek kurye bedeli ödemeleri yapıldı. Avrupa Kitası için sıklıkla 1.190€/ 1.400€ olan ödemeler kurye firmaları tarafından mevzuatın izin verdiği ödenebilecek tutar 2.000€'ye geçmeyecek şekilde faturalandırılmaya çalışıldı. Fakat faturalandırmada söz konusu rakamı aşan tutarlar da sıklıkla görüldü.

Uçuşların kapalı olması sebebiyle mevzuat gereği yurt içine getirilerek çalışılacak doğrulama testleri hastalarımızın aciliyet durumlarının belgelendirilmesi ile yurt dışı confirmasyon test çalışmaları şeklinde ödendi. Buradaki tutarlarda da artış oldu. Örneğin Yurt içine getirilerek çalışılan confirmasyon testi NMDP-Amerika Doku Bankasına 950\$ ödenirken 1.640\$ olarak faturalandırılmaya başlandı.

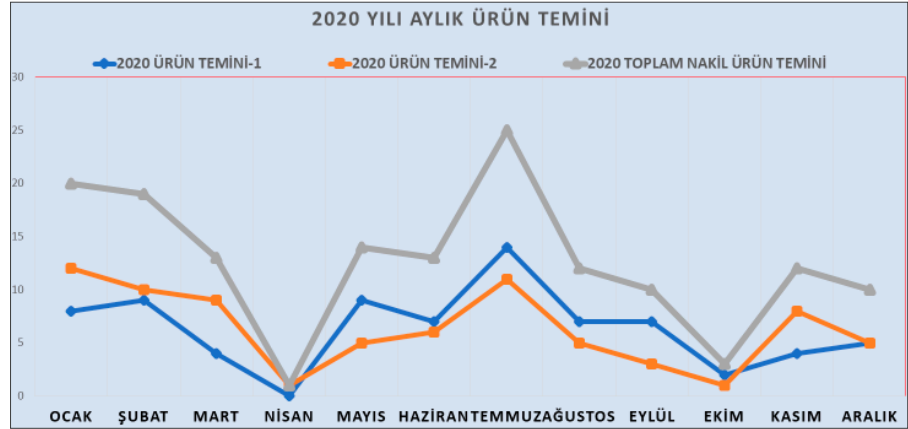
Ağustos ayı ile birlikte ikinci yedi (7) aylık süreçte Sağlık Bakanlığı tarafından

### Yaşadığımız Bir Yıllık Süreçte Covid-19 Pandemisi ile Nakil İşlemleri Nasıl Etkilendi?



Şekil 1. 2010-2020 yılları arası on (10) yıllık süreçte yurt dışı donörden kök hücre nakil ürün temini

### Covid-19 Pandemisi ve 2020 Yılında Ay Bazında Yurt Dışı Kök Hücre Ürün Temini



Şekil 2. COVID-19 Pandemi ilanı ile Nisan ayında yurt dışı donörden kök hücre ürün temininde görülen azalma

14.08.2020 tarihinde yayınlanan Türkiye Kök Hücre Merkezinin Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönerge'de bahsi geçen yurt içinde yetki verilmiş olan kemik iliği bankalarının, yurt içinde 10/10 veya 9/10 eşleşme bulamamaları durumunda, yurt dışı tarama ve kök hücre temini için TÜRKÖK'e izin başvurusunda bulunmaları ve bu başvuruların değerlendirilerek karara bağlanacağı ifadesi ile karar belgelerini talep etmeye başladık.

Bu ilk yönerge ile biz de TÜRKÖK tarama sonuçlarına da ulaştığımız olduk.

10.12.2020 tarihinde bahsi geçen Sağlık Bakanlığı Yönergesinde değişiklik yapıldı.

Yurt içinde 9/10 donörü bulunmasına rağmen yurt dışından 10/10 uyumlu kemik iliği kök hücre tedarik etmek isteyen nakil

merkezlerinin kemik iliği nakil konseyi tarafından belirlenmiş olan gerekçelerini Sağlık Bakanlığına rapor etmek suretiyle yurt dışı tarama ve ürün temini sağlayabileceğine dair belge ve gerekçeli kararı SGK'ya ulaştırmaları ile aksaklık olmadan yurt dışı taramalara devam edildi.

COVID-19 Süresince bir önceki 2019 yılında ödemesi yapılmış olan ürün bedeli sayısı 306 iken bu rakam 2020 yılında 152 ürün bedeli ödemesi olarak gerçekleşmiştir.

Şekil-1 ve Şekil-2'de de görüldüğü üzere COVID-19 süresince bahsi geçen pandemi ilanı ve Sağlık Bakanlığı yönergesi/değişimi ile yurt içi donör mevcudiyetinin tespit edildiği iki döneme ait yurt dışı donörden kök hücre ürün temin sayılarında sıra dışı azalma görülmüştür.

# COVID Sürecinde SGK Geri Ödemeleri

Dr. Metin DAĞ

SGK Kocatepe SSGM, Ankara

**Ü**lkemiz nüfusunun tamamına yakınına sağlık hizmeti temin etmekle yükümlü olan Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK), hematopoetik kök hücre nakillerine (HKHN) ait giderleri "Taniya dayalı işlem" kapsamına alarak ödemektedir. Geri ödeme açısından verici tipine bağlı olarak 6 farklı paket işlemi tanımlanmıştır. Bunlar;

P704970-Hematopoietik hücre nakli, allojenik (Kardeş veya akrabadan)

P704971-Hematopoietik hücre nakli, allojenik (Akraba dışından)

P704972-Haploidentik nakil, allojenik (En az 2 HLA antijeni uyumsuz nakiller)

P704973-Kordon kanı nakli, allojenik

P704974-Kordon kanı nakli, otolog

P704980-Hematopoietik hücre nakli, otolog

Kısaca "Paket işlem" olarak ifade edilen bu işlemler nakil öncesi 15 gün ve nakil sonrası otolog nakillerde 60 gün, allojenik nakillerde 90 günü kapsamaktadır. Nakil öncesi ve sonrası günlerle birlikte otolog nakillerde toplam 76 gün, allojenik nakillerde toplam 106 gün içerisinde, hasta adına yurt dışından temin edilen ilaçlar hariç olmak üzere, nakil merkezinde yapılan tüm işlemler bu kapsama dahil edilerek, nakil için tek bir paket ücret ödenmektedir. Hastanın kardeş/akraba donörüne yapılan işlemler, tanımlanan bu süreler içerisinde gerçekleştirilmiş ise paket ücrete dahil edilmekte ve ayrıca bir ödeme yapılmamaktadır. Paket ücretlendirmesinin mantığında, sağlık hizmetlerinin detayına bakılmaksızın örneğin allojenik nakillerde 106 gün boyunca sunulan tüm hizmetlerin tek bir ücret ile satın alınması bulunmaktadır. Süre ile sınırlı ödeme sisteminde, hastanın tanımlanan süreden önce kaybedilmesi halinde ise paket ücret ödemelerinde herhangi bir kesinti yapılmamaktadır. Değerlendirmeye alınan 91 aylık dönemde, allojenik nakil ücreti ödenen 9.752 hastada; Kardeş/ akrabadan yapılan nakillerde hastaların %10,2 si, Akraba dışından yapılan nakillerde hastaların %14,8'i ve aile içinden haploidentik nakil yapılan hastaların %24,8'i nakil sonrası 90 gün içerisinde kaybedilmekte olduğu tespit edilmiştir.

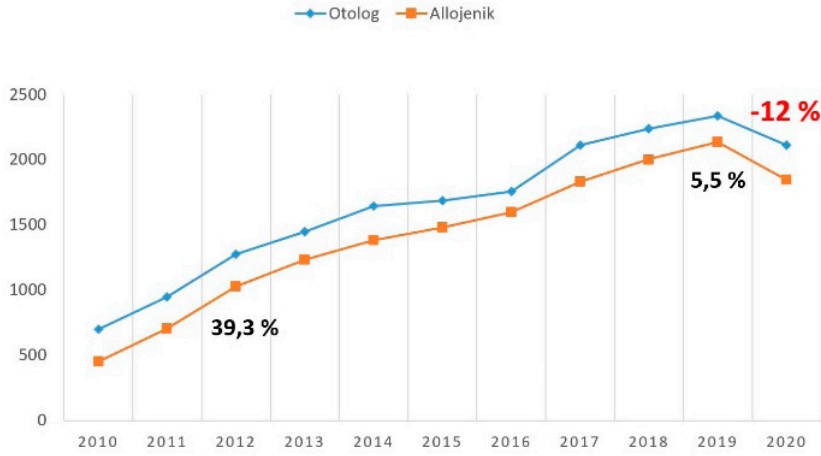
SGK geri ödemelerinde, Covid-19 sürecinde yapılan değişikliklerin gerekçesinin izahı için önceki yıllardaki nakillerin sayısal verilerinin özetlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Covid-19 pandemi döneminin yaşandığı 2020 yılı hariç tutulduğunda, 10 yıllık dönemde (2009-2019) sağlık giderleri SGK tarafından karşılanan nakillerin sayısı 30 bini bulmuştur. Sağlık turizmi kapsamında yapılan nakiller de ilave edildiğinde ülkemizde yapılan tüm nakillerin sayısının daha fazla olduğu aşikardır. Nakil sayılarında ilk yıllarda görülen yüksek artış oranı giderek düşerek plato seviyesine ulaşmıştır. Örneğin 2012 yılında bir önceki yıla göre tüm nakillerde artış %39,3 seviyesinde ilken 2019 yılında bir önceki yıla göre artış %5,5 seviyesinde gerçekleşmiştir (Şekil-1).

2020 yılında, nakil sayısında %5 artış olması beklenirken, Covid-19 pandemisinin etkisi ile 2019 yılına göre %12 azalma görülmüştür. 2020 yılında pandemiden en fazla etkilenme, yılın 2.çeyreğinde yani Nisan-Mayıs aylarında olmuştur. 2019 Nisan ayına göre nakil sayısında azalma %39 olmuştur (Şekil-2).

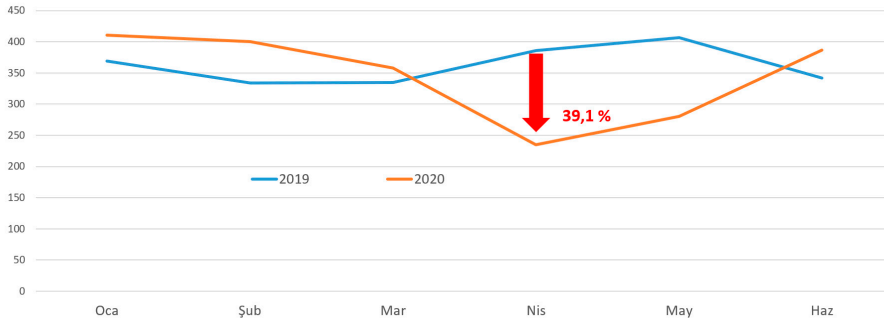


## PANDEMİNİN ETKİSİ - 2020 OTOLOG/ALLOJENİK NAKİL SAYILARI



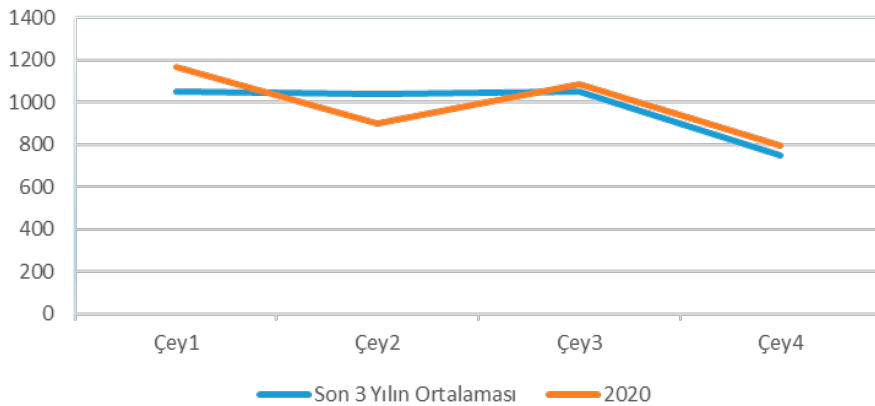
Şekil 1. 2010-2020 Nakil sayıları

## Pandemi Başlangıcında Nakil Sayıları



Şekil 2. Pandeminin ilk aylarında 2019 yılının aynı ayına göre nakil sayılarındaki değişim yüzdesi

## 2017-2018-2019 Ortalamasına Göre 2020 Yılında Nakil Sayıları



Şekil 3. 2017-2018-2019 yılları ortalamasına göre 2020 yılı nakil sayıları

2020 yılının 3.çeyreğinde nakil sayılarında toparlanma ve yılın 4.çeyreğinde, önceki üç yılın ortalamasına göre nakil sayısında artış olmuştur. Bu veriler, pandeminin ilanı ile ilk aşamada yapılan naklin ertelenmesi uygulamasının devam eden aylarda yeni duruma uygun düzenleme ve tedbirlerin alınması ile oluşturduğu şekilde yorumlanmaktadır (Şekil-3). 3.çeyrekteki toparlanmaya karşın 2020 yılı 2019 yılına göre nakil sayısında %12 azalma ile tamamlanmıştır. 2017-2018-2019 ortalaması yerine, 2020 yılı sadece 2019 yılı ile karşılaştırıldığında ise nakil sayılarının 4.çeyrekte düşme eğiliminde olduğu görülmektedir.

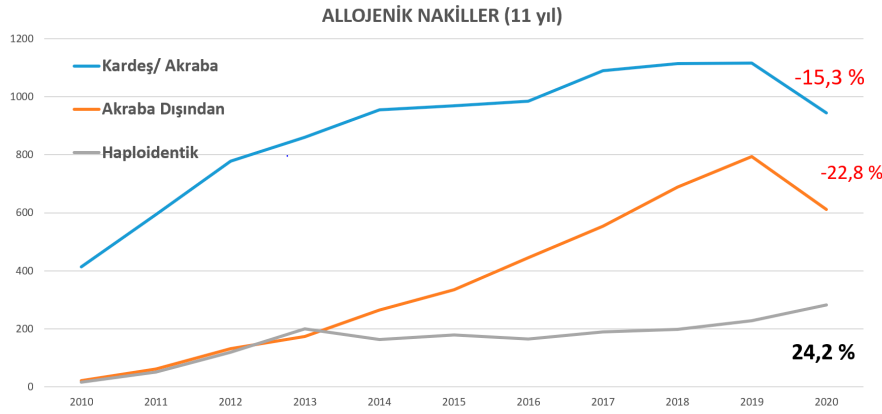
Nakil tarihindeki hasta yaşları dikkate alındığında, 2020 yılında 2019 yılına göre 18 yaş ve üstü nakil sayısında %11, 18 yaş altı nakil sayısında %15 azalma olmuştur. 60 yaş ve üstünde nakil sayısında azalma %8 dir. Nispeten normalleşmenin yaşandığı 2020 yılı 3. çeyrekte 80 yaş üstü otoplog nakil hastası bulunmaktadır. 70 yaş ve üstü hastalarda, nakil sayılarında 2019 ve 2020 yılları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Pandemi döneminden en fazla etkilenen nakil tipi, akraba dışından nakiller olup, bir önceki yıla göre beşte bir oranında azalırken, en az iki HLA antijeni uyumsuz nakiller bir önceki yıla göre dörtte bir oranında artış göstermiştir (Şekil-4). Bu değişim, pandemi döneminde akraba dışı vericiye ulaşma zorluğuna bağlı olarak aile içinden haploidentik nakil yapılması ile yorumlanabilir. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan "akraba dışı tarama yapılması zorunluluğunun pandemi süresince askıya alınmış olması" kararının, haploidentik nakil sayısının artışında kolaylaştırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. Yıllara ve verici tipine göre ayrıştırılmış değişim yüzdeleri ise Tablo-1'de özetlenmektedir.

Nakil sayısında azalmanın belirgin olduğu Nisan-Mayıs aylarını takiben SGK, 16 Haziran 2020 tarihinden geçerli olmak üzere nakil işlem ücretlerini %20 artırmıştır. %20 artışla birlikte KDV hariç günlük paket işlem ücretleri Tablo-2'de yer almaktadır. Her ne kadar 2020 yılı sonunda bir önceki yıla göre nakil sayısı %12 azalmış olsa da, nakil işlem ücretlerindeki bu artışla birlikte, 2020 yılında nakil işlemleri için SGK tarafından ödenen top-

Tablo 1. Bir önceki yıla göre yıllık değişim yüzdesi

	Otolog	Kardeş/ Akraba	Akraba Dışından	Haplo
2011	35,8	43,8	177,3	212,5
2012	34,5	30,8	114,8	138,0
2013	13,6	10,8	32,8	67,2
2014	13,5	10,8	51,7	-18,1
2015	2,5	1,5	26,5	9,2
2016	4,3	1,8	33,2	-7,3
2017	20,1	10,6	24,3	15,2
2018	6,0	2,3	24,6	4,2
2019	4,4	0,2	15,1	14,6
2020	-9,7	-15,3	-22,8	24,2



Şekil 4. 2010-2020 Allojenik nakil sayıları

Tablo 2. Verici tipine göre paket işlem ücretleri (KDV Hariç)

SUT Kodu	Verici Tipi	TL
P704980	Otolog	59.969,06
P704970	Kardeş veya akrabadan	111.239,81
P704972	Haploidentik nakil	203.584,87
P704971	Akraba dışından	218.283,03

lam miktarda 2019 yılına göre azalma olmamıştır. Toplamda tüm nakiller için ödenen tutar 2020 yılında 2019 yılı ile aynı seviyede gerçekleşmiştir.

SGK ile "götürü bedel anlaşması" olmayan sağlık tesislerinin faturaları, "ödemeye esas tıbbi uygunluk" incelemesine tabi tutulmaktadır. SGK ile götürü bedel anlaşması olmayan özel hastane, vakıf

üniversite hastaneleri ve tıp fakültesi ile afilliye olan özel hastanelerin, nakil işlem faturalarının tümü incelenmektedir. SGK, Ekim 2020 fatura döneminden başlayarak, nakil işlemine ait faturaların incelemesini Ankara ilinde yapmaktadır. Ankara Kocatepe Sağlık Sosyal Güvenlik Merkezinde, sürekliliği olan bir ekip kurularak HKHN faturalarını inceleme işi spesifik hale getirilmiştir. Böylece iller ve nakil

merkezleri arasındaki inceleme farklılığı ortadan kaldırılmıştır.

Ayrıca fatura inceleme sürecine belli bir standart getirmek amacıyla tablo-3'de yer alan kontrol listesi hazırlanarak tüm hastanelere duyurulmuştur. Anılan tablonun hazırlanmasında 2238 sayılı "Organ ve Doku Alınması, Saklanması, Aşılması ve Nakli Hakkında Kanun", "Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği", "Kemik İliği Nakli Merkezleri ve Kemik İliği Nakli Doku Bilgi İşlem Merkezleri Yönergesi" ve "Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Endikasyon Listesi"nde var olan kısıtlama ve kurallar dikkate alınarak ödemeye esas olabilecek belgelerin faturaya eklenmesi talep edilmiştir. Faturaya eklenmesi istenilen bilgi ve belgeler Medula sistemine yüklenildiğinden, belgeler daha sonra değiştirilmesine veya kaldırılmasına imkan vermeyecek şekilde elektronik ortamda saklanmaktadır. Tablo 3'deki Kontrol listesinde ödemeye esas olmayan; Sorror skoru, hazırlık rejimi protokolü, engrafman tarihlerine ait bilgiler, kural oluşturma ve ücretlendirme gibi hususlarda karar vericileri bilgi sunmak amacıyla istenilmektedir. Yapılan işlemlerin kayıt altına alınması ve kararların veriye dayalı olmasına önem verilmektedir.

Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan "Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Endikasyon Listesi" HKHN işlemi ödemelerinde bağlayıcıdır. Hastalığın tanısına, evresine, risk durumuna ait belgelerin anılan endikasyon listesi ile uyumlu olmaması veya belgelerin birbirini desteklememesi halinde ödemeye uygunluk verilmemektedir. Endikasyon listesinde yer almayan durumlarda ödeme yapılabil-

Tablo 3. Fatura eki belgeler

HEMAPOETİK KÖK HÜCRE NAKİLİ FATURALARINDA DONÖR TİPİNE GÖRE FATURA TAKİBİNE EKLENMESİ GEREKEN BELGELER					
Ödemeye Esas Tıbbi Uygunluk Kararında Gerekli Olan Bilgi ve Belgeler		Otolog	Kardeş/Akraba	Akraba Dışı	Haploidentik
1	Konsey Kararı *	+	+	+	+
2	Tanıyı Destekleyen Tetkik/Tahliiller (Hematoloji/Patoloji/Görüntüleme)	+	+	+	+
3	Remisyonu Destekleyen Tetkik/Tahliiller (Hematoloji/Patoloji/Görüntüleme)	+	+	+	+
4	Nakil Endikasyonuna Esas Genetik Çalışma Sonuçları	+	+	+	+
5	Alınmış ise Sağlık Bakanlığı Endikasyon Dışı Nakil Onamı	+	+	+	+
6	Epikriz **	+	+	+	+
7	Periferik Kök Hücre Aferez Formu	+	+		+
8	Hastanın ve Uygun Donörün HLA Sonuçları		+	+	+
9	Kardeş/Akraba Diğer Donör Adaylarının HLA Sonuçları			+	+
10	Doku Bankası Cevabı (Akraba dışında; Hasta-Donör ID eşleştirme için)			+	+
11	Kurye, Ürün Teslim Formu			+	
12	Akraba Donörde Psikiyatri Konsültasyonu (Mümeyizlik durumu için)		+		+

\* Konsey Kararı; 1) Tarih, 2) Konsey karar numarası, 3) Hastanın Adı Soyadı, 4) TC Kimlik No, 5) Tanı, 6) ICD 10 kodu, 7) Hastalık risk grubu veya evresi, 8) Hastanın kısa hastalık hikayesi, aldığı tedaviler ve yanıt durumları 9) ECOG 10) Sorrow Skoru, 11) Nakil öncesi Remisyon durumu (Ayrı bir belge halinde de düzenlenebilir), 12) Karar, bilgilerini içermelidir.

\*\* Epikrizde; 1) Uygun donörün kimlik bilgileri (Ad Soyad, TC Kimlik No ve Akrabalık durumu) veya Donör ID numarası, 2) Hazırlık Rejimi Protokolü, 3) Verilen CD34 hücre miktarı ve engraftman tarihleri belirtilmelidir.

mesi için Sağlık Bakanlığında, hasta için alınmış olan "Endikasyon Dışı Onamı" şart koşulmaktadır. Bu şartlar yerine getirilmeksizin yapılmış olan nakilin uluslararası

ve genel kabul görmüş olan güncel kılavuzlara uygunluğu, ödeme için tek başına yeterli olmamaktadır. Bu bağlamda, endikasyon listesinin güncel kılavuzlarla

uyumlu olması, sık karşılaşılan ama endikasyon listesinde yer almayan durumlara ait nakillerin ödemesinde sıkıntı yaşanılmaması açısından önem arz etmektedir.

# Akut Lösemili Çocuklarda İkinci Nakiller

Dr. Volkan HAZAR

Özel Antalya Medstar Hastanesi, Antalya

Çocuklardaki akut lösemilerde son üç dekattaki büyük gelişmelere bağlı olarak allojenik hematopoietik kök hücre nakli (alloHKHN), sadece relaps/refrakter hastalık ya da olumsuz risk faktörlerine sahip hastalar için bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Genel olarak alloHKHN uygulanan akut lösemili çocuklarda genel sağ kalım hızı %30-80 arasında değişmektedir (1-3). Nakil sonrası relaps, %30-35'lik bir oranla, nakil sonrası gelişen önemli olaylardandır (1, 4). Prognozları oldukça kötü olup, olguların yaklaşık %10-20'si iki yıldan daha uzun sağ kalım hızına sahiptir. Bu olgular için optimal bir tedavi yaklaşımı belirlenememiş olup çoğu olguda, immün sistemi baskılayan ilaçları keserek graft versus lösemi (GVL) etkisini arttırmaya çalışmak, destek tedavisi uygulamak, relaps yerine bağlı olarak radyoterapi ve/veya cerrahi ile birlikte kurtarma kemoterapisi uygulamak, donör lenfosit infüzyonu (DLI) yapmak, aynı ya da farklı vericiden ikinci alloHKHN uygulamak gibi çeşitli yaklaşımlar, olguların hastalık durumları, organ fonksiyonları ve graft versus host hastalığının (GVHH) varlığı gibi alta yatan klinik faktörlere ve komorbiditelere bağlı olarak tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır. İkinci nakiller bazen tam olmayan verici kimerizmine yönelik olarak engraftmanı arttırmak amacıyla, ek kök hücre infüzyonu şeklinde ya da graft yetmezliği durumunda hazırlayıcı rejim sonrasında ikinci bir kök hücre infüzyonu şeklinde de uygulanabilir. Ama ikinci nakillerin çoğu relaps sonrasında uygulanmaktadır.

Sınırlı sayıdaki, relaps olgularda yapılan ikinci nakil sonuçları ve sonuçlara etki eden faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarla, yukarıdaki tabloda belirtilen risk faktörleri göz önüne alınarak, ilk alloHKHN sonrası relaps olan akut lösemili çocuk hastalarda yapılacak 2. alloHKHN, sağ kalım avantajı sağlayabilir. Günümüzde, kimerik antijen reseptör T hücreleri, bispesifik T hücre bağlayıcı antikorlar, ikinci/üçüncü kuşak tirozin kinaz inhibitörleri, FLT3 inhibitörleri gibi hedeflenmiş tedaviler kullanılabilir hale geldiğinden, bu tedavi yöntemleriyle agresif konvansiyonel kemoterapinin oluşturacağı toksisitelerden kaçınarak nakil sonrası relapslarda remisyon sağlanabilir. Hatta bu hedeflenmiş tedaviler, 2. alloHKHN için, köprü görevi görebilir. Belki de hiç 2. alloHKHN'e gereksinim duyulmadan, hedeflenmiş tedavilerle uzun süreli remisyon elde edilebilecektir. Önümüzdeki günlerde, hedeflenmiş tedavi sonuçları arttıkça, bu sorunun yanıtını bulmuş olacağız.

Tablo 1. İlk nakil sonrası relaps olan akut lösemili çocuklarda 2. nakil sonuçları ve sonuca etki eden risk faktörleri

Yazar	Yıl/Yer	Sayı	Merkez	Tanı	Sağ kalım hızı	NRM	CIR	Genel sağ kalım hızına etkili faktörler
Oda ve ark.5	1997-2006, Japonya	22	Çoklu	AML	5 yıl OS %31	%36		Remisyon durumu
Munoz ve ark.6	1985-1998	24	Çoklu	ALL, AML	5 yıl OS %32	-		2 HKHN arası süre
Schechter ve ark.7	1994-2009, Kanada ve ABD	39	Çoklu	ALL, AML, MDS, KML, JMML	2 yıl OS %59 2 yıl EFS %52	%31		aGVHH
Bajwa ve ark.8	1992-2010, Kanada ve ABD	62	Çoklu	ALL, AML, MDS, KML	2 yıl DFS %35	%24		Geç relaps
Kato ve ark.9	1983-2009, Japonya	171	Çoklu	ALL	2 yıl OS %29	%19		Küçük yaş, geç relaps, remisyon durumu, MAC
Meshinchi ve ark.10	1986-2002, Seattle, ABD	25	Tek	AML	10 yıl DFS %44	%12		2 HKHN arası süre, remisyon durumu
Chueh ve ark.11	1997-2010, Seul, Kore	27	Tek	ALL, AML	5 yıl OS %33	%44		Remisyon durumu
Naik ve ark.12	2000-2013, Houston, ABD	43	Tek	ALL, AML, KML, HL, JMML, MDS	5 yıl DFS %25	%17		Geç relaps, remisyon durumu
Menon ve ark.13	1998-2011, Tucson, ABD	41	Tek	ALL, AML, KML, JMML	5 yıl DFS %44	%41	%15	2 HKHN arası süre, MAC
Taga ve ark.14	1986-2020, Japonya	46	Çoklu	AML	5 yıl OS %42	%20	%30	2 HKHN arası süre
Yaniv ve ark.15	2004-2013, EBMT	373	Çoklu	ALL, AML	5 yıl OS %29 5 yıl LFS %25 ALL 5 yıl OS %33 ALL 5 yıl LFS %31 AML 5 yıl OS %24 AML 5 yıl LFS %17	ALL %22 AML %20	ALL %47 AML %64	2 HKHN arası süre ilk nakil sonrası cGVHH
Berger M ve ark.16	İtalya	18	Tekli	ALL, AML, MDS, JMML	2 yıl OS %26	%11		Tanı, 2. nakil sonrası aGVHH
Lund TC ve ark.17	2001-2014, CIBMTR	251	Çoklu	ALL, AML	5 yıl OS CRda nakil %31 CR yok nakil %15 5 yıl LFS CRda nakil %27 CR yok nakil %10	5 yıl OS CRda nakil %29 CR yok nakil %22	CRda nakil %46 CR yok nakil %64	Remisyon durumu, geç relaps
Hazar ve ark.18	2008-2017, Türkiye	51	Çoklu	ALL, AML	3 yıl OS %26 3 yıl LFS %27 ALL 3 yıl OS %22 ALL 3 yıl LFS %24 AML 3 yıl OS %34 AML 3 yıl LFS %31	%36 ALL %43 AML %22	%42 ALL %36 AML %51	Remisyon durumu, hazırlayıcı rejim yoğunluğu, MUD, performans skoru

OS: genel sağ kalım hızı; DF: hastalısız sağ kalım hızı; LFS: lösemisiz sağ kalım hızı; ALL: akut lenfoblastik lösemi; AML: akut myeloblastik lösemi; MDS: myelodisplastik sendrom; KML: kronik myelositik lösemi; JMML: juvenil myelomonositik lösemi; HL: Hodgkin lenfoma; GVHH: graft versus host hastalığı; MUD: uyumlu akraba dışı verici; MAC: myeloablative hazırlama rejimi; NRM: relaps dışı mortalite hızı; CR: tam remisyon

### Kaynaklar

- Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, et al. Stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors—the ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (11): 1265–1274.
- Gorman MF, Ji L, Ko RH, et al. Outcome for children treated for relapsed or refractory acute myelogenous leukemia (rAML): a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia (TACL) Consortium study. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 55 (3): 421–429.
- Abrahamsson J, Clausen N, Gustafsson G, et al. Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2007; 136 (2): 229–236.
- Arellano ML, Langston A, Winton E, et al. Treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13 (1): 116–123.
- Oda M, Itoyama K, Ito E, et al. Survival after cord blood transplantation from unrelated donor as a second hematopoietic stem cell transplantation for recurrent pediatric acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2009; 89: 374–382.
- Munoz A, Badell I, Olive T, et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in hematologic malignancies in children: long-term results of a multicenter study of the Spanish Working Party for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON). *Haematologica.* 2002; 87: 331–332.
- Schechter T, Avila L, Frangoul H, et al. Effect of graft-versus-host disease on the outcome of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant in children. *Leukemia Lymphoma* 2013; 54: 105-109.
- Bajwa R, Schechter T, Soni S, et al. Outcome of children who experience disease relapse following allogeneic hematopoietic SCT for hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 661–665.
- Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, et al. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 1307–1311.
- Meshinchi S, Leisenring WM, Carpenter PA, et al. Survival after second hematopoietic stem cell transplantation for recurrent pediatric acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9: 706–713.

11. Chueh HW, Lee SH, Sung KW, Yoo KH, Koo HH. Second allogeneic stem cell transplantation in hematologic malignancies: a single-center experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: 424–429.
12. Naik S, Martinez C, Leung K, et al. Outcomes after second hematopoietic stem cell transplantations in pediatric patients with relapsed hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21: 1266–1272.
13. Menon NN, Jenkins LM, Cui H, et al. Factors associated with improved outcomes after second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed pediatric leukemia. *Ann Hematol* 2016; 95: 637-644.
14. Taga T, Murakami Y, Tabuchi K, et al. Role of second transplantation for children with acute myeloid leukemia following posttransplantation relapse. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 701-705.
15. Yaniv I, Krau AC, Beohou E, et al. Second hematopoietic stem cell transplantation for post-transplantation relapsed acute leukemia in children: A retrospective EBMT-PDWP study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24: 1629-1642.
16. Berger M, Pessolano R, Carraro F, et al. Outcome of Relapsed Pediatric Patients After Second Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study From a Single Institution *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41: e506-e509.
17. Lund TC, Ahn KW, Tecca HR, et al. Outcomes after second hematopoietic cell transplant for children and young adults with relapsed acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 301-306.
18. Hazar V, Tezcan Karasu G, Uygun V, et al. Role of a second transplantation for children with acute leukemia following posttransplantation relapse: A study by the Turkish Bone Marrow Transplantation Study Group. *Leukemia Lymphoma*. 2020; 61: 1465-1474.

# Ne Zaman Donör Lenfosit İnfüzyonu, Ne Zaman İkinci Nakil?

Dr. Emel ÖZYÜREK

Memorial Ankara Hastanesi, Ankara

**L**ökoferez yoluyla, nakil donöründen toplanan T hücrelerinin hastaya verilmesine donör lenfosit infüzyonu (DLİ) denilmektedir. 1950'lerde yapılan fare deneyleriyle, donör bağışıklık sisteminin allojeneik hematopoetik hücre nakli (HHN) başarısında önemli olduğu gösterilmiştir. Bu deneylerde, araştırmacılar, nonmyeloablatif radyasyon dozları alan lösemili farelere HHN yapmış, singeneik yama verilen fareler lösemi nüksü ile kaybedilirken, allogeneik yama verilenler tam kür olmuşlardır. Araştırmacılar, donör yamasının sağladığı bağışıklık durumuyla kalıntı lösemninin bu farelerde tam düzelmeye sebep olduğunu göstermişlerdir. Bu mekanizmaya günümüzde "graft-versus-tümör" (GVT) adı verilmektedir.

Bu ilk fare çalışmalarından sonra, klinikte lösemi nüksü olan bazı hastalarda GVHH başlaması ile veya immunosüpresif ilaçların kesilmesi ile hastaların tamamen düzeldiğine dair bazı olgu sunumları dikkati çekmiştir. İlk defa Seattle grubu tarafından, lösemisi olan ve singeneik nakil yapılan hastalarda, HLA-tam uyumlu allojeneik kardeş nakillerine göre daha fazla nüks olduğu bildirilmiştir. İlk remisyonadaki akut myeloid lösemili (AML) hastalarda, nüks olasılığı singeneik nakil sonrası %59±20 iken, allogeneik nakillerde %18±4 bulunmuştur. Nakil sonrası GVHH gelişiminin, erken dönemde veya lösemisi nedeniyle nakil yapılan hastalarda nüks karşı bir koruyuculuğunun olduğu görülmüştür.

GVT aktivitesine ait doğrudan ilk kanıt, allojeneik nakil sonrası nüks olan lösemili hastalarda DLİ verilmesinden gelmiştir. Hem hayvan deneylerinden gelen sonuçlar hem de klinik gözlemler, donör lökositlerinin güçlü GVT aktivitesine sebep olduğunu gösterdiğinden, allojeneik nakil sonrası nüks olan lösemili hastalarda, DLİ uygulanması ile ilgili çalışmalar başladı. Kolb ve arkadaşları 1990'da, interferona dirençli kronik myeloid lösemisi (KML) olan ve allojeneik nakil sonrası nüks olan üç hastada, donörden toplanan "buffy-coat" hücreler verildiğinde hastaların tam sitogenetik remisyonla girdiğini bildirdi. Bu şekilde DLİ, KML'den başlayarak farklı lösemi ve selim hastalıklarda kullanıma girdi.

Günümüzde DLİ nakil sonrası hangi durumlarda kullanılabilir?

1. Allogeneik nakil sonrası hastalık nüksü ya da ilerlemesi varsa terapötik olarak
2. Preemptif tedavi olarak minimal kalıntı hastalığı var ya da hasta yüksek riskli ise profilaktik olarak
3. Mikst donör kimerizmi olan hastalarda donör yamalanmasını sağlamak amacıyla
4. Posttransplant viral enfeksiyonları tedavi etmek amacıyla
5. Posttransplant lenfoproliferatif hastalık tedavisinde

Post transplant nüksü olan hastalıklarda DLİ etkinliği nedir?

KML: Nakil sonrası lösemi nükslerinde manipüle edilmemiş/işlenmemiş DLİ infüzyonunun en etkin olduğu hastalık KML kronik faz olarak bilinmektedir. KML kronik fazda EFS ilk 1 yılda %79, ikinci ve üçüncü yıllarda %73 olarak bulundu. Ancak, ileri faz KML hastalarında tam remisyon, hastaların %12-28'inde görülmektedir.



AML: DLİ, KML dışındaki diğer hastalıklarda aynı derecede etkin değildir. AML'li hastalarda, kemoterapi verilmeden DLİ yapıldığında, tam cevap oranları %15-29 olarak bulunmuştur. AML'de başarıyı etkileyen bir faktör, yüksek tümör yükü ve hızlı lösemik proliferasyondur. DLİ etkinliği geç çıkabildiğinden, etki çıkana kadar AML'li hastayı kaybetmek mümkün olabilmektedir. Bu nedenle yapılan bir çalışmada, indüksiyon kemoterapisini takiben G-CSF ile uyarılmış/primlenmiş DLİ verilmesi ile hastaların %47'sinde tam remisyon sağlansa da, mortalite %23 ve 2 yıllık toplam sağkalım %19 bulunmuştur.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL): Nakil sonrası nüks olan ALL'li hastaların %5-18'inde tam cevap bulunmuş, remisyon olsa da çoğunlukla geçici olduğu görülmüştür.

Adoptif İmmünoterapinin Toksisitesi

1. Graft versus host hastalığı: GVHH profilaksisi verilmeksizin ya da düşük doz profilaksi altında, yüksek doz T hücresi verildiğinden, GVHH hastaların %40-60'ında gelişmektedir. Düşük doz ve ardışık olarak doz artırılarak DLİ verildiğinde nüks KML hastalarında akut GVHH insidansinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu DLİ stratejisi, yavaş seyirli malignansilerde sıklıkla kullanılmaktadır.

2. Pansitopeni ve kemik iliği aplazisi: DLİ uygulaması sonrasında, pek çok hasta trombosit ve eritrosit ihtiyacı duyarken geçici nötropeniye bağlı enfeksiyon komplikasyonları da görülebilmektedir. DLİ sonrası gelişen aplazi genellikle geçicidir. Bazı hastalarda aplaziyi düzeltmek için, ek olarak donör kök hücreleri verilebilir. DLİ öncesi sitoredüksiyon için kemoterapi verilir ve G-CSF ile uyarılmış, periferik kan mononükleer hücreler DLİ olarak hastaya verilirse, sınırlı sürede bir nötropeni dışında devamlı bir aplazi görülmemiştir.
3. Mortalite: DLİ sonrası tedaviye bağlı mortalite %20 civarında olup, hastaların %5-8'i GVHH bağlı, %7-12'si aplazi veya GVHH için verilen immünosüpresif tedavilerin sonucu gelişen enfeksiyonlarla kaybedilmektedir.

Allojeneik nakil sonrası nüks olan hastalarda, hem tedavinin toksisitesini düşürmek hem de farklı hastalıklardaki etkinliğini arttırmak için, farklı adoptif immünoterapi yöntemleri üzerinde halen çalışmalar yürütülmektedir.

Birinci nakil sonrası nüks olan hastalarda yapılan ikinci nakil ile ilgili çalışmalarda ise mortalite halen yüksek bulunmaktadır. Mortalitenin %50 civarından primer hastalığın ilerlemesi veya nüksünün sorumlu olduğu görülmektedir. Mortalitesi yüksek olup her hastada istenen etkinlik sağlanmadığından ikinci nakil yapılması planlanan hastaların iyi seçilmesi önerilmektedir.

Sonuç olarak, Hem DLİ hem de ikinci nakil tedavileri planlanırken, tedavilerin etkinliği dışında yan etkiler ve hastanın durumu da göz önüne alınarak hastaların seçilmesi uygun olacaktır.

# Myelomda Otolog Nakil, En Uygun Zaman?

Dr. İtir ŞİRİNOĞLU DEMİRİZ

*İstanbul Aydın Üniversitesi, İstanbul*

**M**yelom hastalığı günümüzde kronik hastalık kategorisinde yer almaktadır, özellikle de standart risk grubundaki hastalarda. Multipl myelom hastalarında son 2 dekad içerisinde median PFS de iki kat iyileşme gözlenmiştir. Bu cevapların gerçekleşmesi yeni ilaçlar ile OKHN kombinasyonu sonucunda elde edilmiştir. OKHN öncesi indüksiyon rejiminde çok sayıda alternatif ajan mevcuttur. Post transplant konsolidasyon ve idame tedavilerinin de yanıt derinliği üzerine etkileri ve elbette remisyon sürelerinin uzamasına katkıları kanıtlanmıştır. Halen OKHN yeni tanı transplant adayı hastalardaki standart tedavi kapsamındadır.

Her ne kadar myelom kesin kür sağlanabilen bir hastalık olmasa da birinci dize tedavilerde amacımız derin yanıt elde etmektir çünkü bu yanıtın derinliği uzun süreli genel sağkalım ve hastalısız, relapsız sağkalım ile ilişkilidir. Kanıta dayalı olarak indüksiyon tedavisinden sonra OKHN tedavisi ile yanıt derinliği artmaktadır. Fakat bazı çalışmaların sonuçlarında indüksiyon tedavisinden sonra çok derin yanıt elde edilmiş hastalarda OKHN relapsa kadar bekletilmeli mi sorusuna cevap aranmıştır. OKHN ile kemoterapi karşılaştırılması yapılan randomize çalışmalarda OKHN kolundaki hastalarda PFS süresi daha uzun bulunmuştur ancak sağ kalım her iki kolda da benzer saptanmıştır.

OKHN öncesinde 3-6 kurs indüksiyon rejimi, üçlü kombinasyon şeklinde verilir, hematopoetik kök hücre mobilizasyonu sonrası kök hücre toplanıp saklanır. İster tandem ister ilk relapsta uygulanmak üzere olsun, kök hücre toplanmasında iki OKHN için yeterli olacak miktar hedeflenmelidir.

Bu nedenle OKHN uygun hastalarda ilk indüksiyon tedavisi ile progresif hastalık saptanmayan hastalarda direkt olarak OKHN ne geçilmelidir. Yüksek sitogenetik risk grubundaki hastalarda, özellikle de PI ve immünomodülatuar ilaç kombinasyonu ile indüksiyon tedavisi uygulanamamış ise tandem OKHN uygulanabilir. İlk nakil sonrası VGPR dan daha kötü bir yanıt elde edilmiş ise konsolidasyon tedavileri ile yanıt derinleştirilebilir ve bu nedenle tandem nakil önerilmemektedir.

Kurtarma OKHN ise ilk otolog kök hücre nakli sonrası dönemde gelişen hastalık nüksü durumunda yapılan nakildir. İdame tedavisi almayan hastalarda en az 18 ay, idame tedavisi alan hastalarda ise en az 36 aylık bir PFS süresi sonrasında ikinci kurtarma otolog KHN yapılabilir. Ancak ilk nakilden sonra daha erken nükslerde ikinci kurtarma nakil önerilmemektedir.

# Multipl Myelom Tedavisinde Yeni Antikor İlaç Konjugatları ve Bispesifik Antikorlar

Dr. Hakkı Onur KIRKIZLAR

Trakya Üniversitesi, Edirne

**M**ultiple myelom (MM) günümüzde hematolojik kanserler arasında ikinci en sık görülen kanser tipi olup yıllık görülme insidansı %2'dir. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü istatistiklerine göre; 2000 yılında 5 yıllık beklenen sağkalım %34 iken 2012 yılında bu beklenti %54'e yükselmiştir. Avrupa kaynaklı verilerde de benzer sonuçlar izlenmektedir. Günümüzde halen kür sağlanamayan bir hastalık olarak kabul edilse de özellikle son 15 yıl içerisinde tedavisinde meydana gelen gelişmelerin etkisi ile beklenen yaşam süresi artmıştır.

Yeni tanı bir MM hastasının halen tedavisinde standart yaklaşımlar, hastanın otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKN) destekli yüksek doz kemoterapi adayı olma durumuna göre planlanmaktadır. Uygun hastalarda halen OHKN standart tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte, nakle aday olsun ya da olmasın hastaların tedavisinde kullanılabilecek ana tedavi seçenekleri; proteozom inhibitörleri, immunmodulator ajanlar, monoklonal antikor tedavileri, alkilleyici ajanlar ve steroidlerdir.

Bu tedavilerin kombine şekilde verilmesi ile hastaların sağkalımlarında iyileşme elde edilirse de MM kronik bir yapıya sahip küratif bir hastalık olmadığı için progresse olmaktadır. Bu nedenle hastalığın ilk tedavisi ile elde edilen, ilk nükse kadar geçen süreyi uzatacak etkin tedaviler verilmesi çok önemlidir. Her nüks sonrasında progresyonsuz sağkalım süresi giderek kısalmaktadır. Günlük tedavi pratiğimize 2000'li yılların başında dahil olmasına rağmen halen yenilikçi/novel tedavi olarak isimlendirilen bortezomib gibi proteozom inhibitörleri (PI) ile talidomid veya lenalidomid gibi immunmodulator (İMİD) ilaçların steroid ile birlikte ikili/üçlü kombinasyonlar halinde kullanımı ve uygun hastada otolog nakil ile sağkalımda belirgin bir iyileşme sağlansa da halen MM'da kür ve uzun süreli sağ kalım elde edilememiştir. Yeni kullanıma giren monoklonal antikorlarda (MoAb) mevcut kombinasyonlarda tedaviye eklenmektedir.

Bütün bu tedavi protokollerine ek olarak halen MM'de yenilikçi birçok tedavi yöntemi üzerinde preklinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Öncelikle PI, İMİD ve/veya MoAb tedavilerine direnç geliştiren relaps/refrakter hasta grubu bu çalışmalarda önemli yer tutmaktadır.

Günümüzde özellikle yeni antikor ilaç konjugatları, bispesifik antikorlar ve kimerik T hücre antijen reseptörü kaynaklı tedaviler ilgi uyandırmaktadır. Bu konuda antikor konjugatları ve bispesifik antikor tedavileri ile ilgili gelişmeleri yakından incelediğimizde;

Antikor ilaç konjugatları (AİK) temelde 3 ana parçadan oluşan bir moleküller topluluğudur. Sağlıklı dokularda hiç ya da nadir bulunan ancak hedef tümör dokusunda yoğun seviyede bulunan bir antijenik yapıyı hedef alan monoklonal bir antikor, hedef hücre içine girdiğinde sitotoksik etki yaratacak olan bir kemoteröpatik ajan ve bu iki moleküle bağlanarak hedef doku/hücreye ulaşana kadar bir arada durmalarını sağlayacak kimyasal bir bağlayıcı molekülden oluşur. Tedavinin temel prensibi; bu üç molekülün, sağlıklı dokuya zarar vermeden hedef hücrenin antijenik yapısına antikor aracılığı ile bağlanması, hücre içine

girmesi ve sitotoksik ajanın hücre içinde serbest kalarak hedef hücreyi apoptoza uğratmasıdır.

Bu tedavi prensibi ile üretilen çeşitli AİK'lar MM dışı hematolojik malignitelerde günümüzde artan bir sıklıkta kullanılmaktadır. Buna örnek olarak; Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan anti-CD30 ilişkili brentuksimab vedotin, non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılan anti-CD79 ilişkili polatuzumab vedotin, akut miyeloid lösemi tedavisinde kullanılan anti-CD33 ilişkili gemtuzumab ozogamisine ve akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan anti-CD22 ilişkili inotuzumab ozogamisini düşünebiliriz.

Multiple miyelomda kullanılan AİK'ları antikorlarına göre sınıflandırabiliriz.

B hücre maturasyon antijeni (BCMA) ilişkili AİK: Belantamab mafodotin, AMG224, MEDI2228, CC99712

CD38 ilişkili AİK: TAK-169, TAK-573,

CD74 ilişkili AİK: STRO-001,

CD46 ilişkili AİK: Saporin/MMAF, FOR46.

Multiple miyelom tedavisinde ise AİK tedavisinin ilk başarılı örneği belantamab mafodotini gösterebiliriz. BCMA ilişkili bir tedavi metodu olarak Ağustos 2020'de AİK sınıfı ilaçların MM'de ilk başarılı örneği olarak Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından 4 sıra tedavi almış ve daha önce PI, İMİD ve MoAb kullanmış hastalar için onay verilmiştir. En sık görülen yan etkileri ise trombositopeni ve keratopati'dir.

Bispesifik antikorların hematolojide MM dışı kullanımında daha fazla klinik tecrübe mevcuttur. Örneğin akut lenfoblastik lösemi de blinatumomab (CD19xCD3) ve hemofilide emicizumab (FIXxX) halen ülkemizde de kullanılan bispesifik antikor teknolojisi ile üretilen tedavilerdir. Multiple miyelomda klinik çalışmaları devam eden bispesifik antikor tedavisinin temelinde hedef tümör hücresi üzerinde bağlanacağı bir antijenik yapı (BCMA, CD38, CD138 gibi) ve etkin hücreye (T hücreleri için CD3 ve natürel killer hücreleri için NKG2D gibi) bağlanacağı bir antijenik yapı bulunmaktadır.

İdeal olarak kullanılan tümör yüzey belirteci olan antijenik yapılar; toksik olmamaları için malign hücrelerde yüksek miktarda eksprese edilmeli ancak diğer fizyolojik hücrelerde ise ya hiç olmamalı ya da düşük miktarda eksprese edilmelidir. Ek olarak bu antijenik yapının tedavi altında down regüle olmasının önüne geçilebilmesi için malign hücrenin sağ kalımı ve proliferasyonu için önemli olması gereklidir.

BCMA ilişkili bispesifik antikor tedavileri: AMG-420, AMG-701, CC-93269, PF-06863135, REGN5458, Teclistamab, TNB-382b

CD38 ilişkili bispesifik antikor tedavileri: AMG-424, GBR1342

CD138 ilişkili bispesifik antikor tedavileri: ST001, STL002

Bispesifik antikorlar; hem yapısal özelliklerine, bağlanma noktalarına, etkilediği hücre

tipine ve etki mekanizmasına göre birçok alt tipi bulunmaktadır. Bu tedavilerin kimerik antijen reseptör T hücre tedavilerine göre; daha kolay ulaşılması, daha az toksik etkileri olmaları daha avantajlı yönleri olsa da tedavinin uzun süreli etkili olmaması, belli aralıklar ile tekrar edilme zorunluluğu ise dezavantajlarını oluşturmaktadır.

Günümüzde özellikle son 15 yılda MM tedavisinde meydana gelen gelişmeler sonrası sağ kalımda belirgin iyileşmeler olmasına rağmen halen kür olamayan hastalıklar arasında yer almaktadır. Hücresel tedaviler, AİK ve bispesifik antikor tedavileri relaps/refrakter hastalarda klinik çalışmalarda kullanılmakla birlikte daha erken evre özellikle yüksek riskli hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca bu tedavilerin konvansiyonel tedaviler ile kombine kullanım çalışmalarının kısa ve uzun dönem sonuçları MM tedavisinin geleceği için yol gösterici olacaktır.

# Çok Yüksek Riskli ALL Olgularında Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Dr. M. Akif YEŞİLİPEK

Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya

**A**kut Lenfoblastik Lösemi (ALL) çocukluk çağında en sık rastlanan malign hastalıktır. Ülkemizde TPOG/TPHD Kanser Kayıtları'nda olguların yaklaşık %30'unu lösemilerin oluşturduğu bunların da %80'nin ALL tanılı hastalar olduğu görülmektedir. Son yıllarda ALL tanılı çocuklarda 5 yıllık yaşam oranı hızla artarak %80-90 gibi yüksek değerlere ulaşmıştır. Ancak relaps gelişen %15-20 olguda halen tedavi sorun olmaya devam etmekte ve ilk relapstan sonra %30-50 olan 5 yıllık yaşam sonraki relapslarda %20'nin altına inmektedir.

Risk gruplarına göre değerlendirildiğinde ise düşük risk gruplarında 5 yıllık hastalıksız yaşam %95 civarında iken yüksek risk gruplarında bu oran %50'nin altına inmektedir. Akut lenfoblastik lösemide risk gruplandırmasının amacı hastalarda kemoterapi yan etkilerinin minimize edilmesi, tedaviden en üst düzeyde yarar sağlanması ve yeni geliştirilen ileri tedavi yöntemleri uygulanacak adayların belirlenmesidir. Yaygın kullanılan tedavi protokollerine bakıldığında klinik özellikler, lösemik blastların genetik yapısı, erken tedavi cevabı temel prognostik kriterlerdir. İndüksiyon tedavisi sonunda morfolojik değerlendirme yanında akış sitometrisi veya moleküler yöntemler ile minimal rezidüel hastalık (MRD) araştırılması en önemli prognostik faktördür. Yüksek veya çok yüksek risk grubuna giren hastalarda relaps ihtimalinin yüksek olması nedeniyle hastalıksız yaşam şansı "sadece kemoterapi" ile istenilen düzeye ulaşamamaktadır. Bu olgularda ve relaps olan birçok hastada allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yoğun hazırlama tedavisine ek olarak greft versus lösemi etkisi ile halen küratif tedavi için en önemli araç olma özelliğini korumaktadır.

## TR 1 olgularda HKHN

Relaps gelişen ALL olgularının büyük bir kısmında HKHN endikasyonu olduğunda genellikle fikir birliği vardır. Ancak günümüzde ilk remisyon (TR 1) sonrası ALL hastalarının çok az bir kısmına HKHN endikasyonu konulmaktadır. Klinik çalışma protokollerine bakıldığında COG ve St Jude protokollerinde Ph + ALL, hipodiploidi ve indüksiyon başarısızlığında hasta çok yüksek risk grubunda olduğu kabul edilerek ilk remisyon sonrası HKHN önerilmektedir. Ülkemizde ve Avrupa'da yaygın kullanılan BFM protokollerinde ise indüksiyon başarısızlığı, t(9;22), t(4;11) varlığı, prednisona kötü cevap, T-ALL, WBC>100.000 gibi kriterlerden başka tedavinin 33. veya 78. günlerinde MRD pozitifliği ilk remisyon sonrası HKHN endikasyonu konulmasında dikkate alınmıştır. Risk sınıflamasındaki, kemoterapi protokollerindeki ve hedefe yönelik tedavilerdeki gelişmeler ile bu kriterlerden bir kısmı önemini yitirmiştir. Bu protokollerde son yıllarda en önemli bağımsız prognostik belirleyici olarak MRD değerlendirmesi ve indüksiyon tedavisinde başarısızlık ön plana çıkmıştır. AIEOP-BFM 2000 çalışmasında 33 ve 78. günlerde PCR ile yapılan MRD değerlendirmesinde B-ALL olgularında MRD< 0.01% bulunan SR grubunda 5 yıllık lösemisiz yaşam %92 bulunurken MRD >0.01% bulunan HR olgularında %50 olduğu görülmüştür. Bu bulguların ışığında AIEOP-BFM 2009 çalışmasında B-ALL olgularında HKHN endikasyonunun belirlenmesinde 33 ve 78.gün PCR-MRD sonuçları ile genetik özellikler ve prednison cevabı kullanılmaktadır. T-ALL olgu-

larında ise 78.gün MRD sonucunun kötü olması HKHN endikasyonu olarak kabul edilmektedir. B hücrelerden farklı olarak T-ALL blastları immünoterapötik yaklaşımlardan yarar görmezler, bu durum relaps gelişen olgularda kür şansının çok düşük olacağı anlamına gelir ve TR1'de tedavi olarak HKHN'nin seçilmesinin önemini vurgular.

İlk tam remisyonda olan yüksek risk ALL olgularında BFM-95 kemoterapi protokolu ile 1995-2000 yıllarını içeren HKHN sonuçlarını karşılaştıran prospektif randomize bir çalışmada HKHN ile hastalısız yaşam oranlarının daha iyi olduğu görüldü (%40,6 ya karşılık %56,7). Sonraki dönemlerde benzer şekilde St Jude, COG ve AEIOP gruplarının çalışmalarında da yüksek riskli TR1 olguların yaşam analizlerinde HKHN'nin kemoterapiye göre daha üstün olduğu 5 yıllık hastalısız yaşam şansının HKHN yapılan olgularda %83.3'e kadar yükseldiği bildirilmiştir. İtalyan Pediatrik Hematoloji Onkoloji Grubunun (AEIOP) bir başka çalışmasında ise 10 yıllık lösemisiz yaşam oranı %61 olarak bildirilmiş ve 2000'li yıllarda yapılan nakillerde donör tipinin etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Kemoterapi protokolunun başlangıcından (remisyon-indüksiyon) 4-6 hafta sonrasında remisyon sağlanamamış olgular primer indüksiyon başarısızlığı (PIF) olarak kabul edilir. Çok merkezli retrospektif yapılan bir çalışmada PIF oranı %2.4 olarak bulunmuş ve bu olgularda 10 yıllık yaşam oranı %32 olarak verilmiştir. Çalışma sonucunda yazarlar özellikle T hücreli ALL olgularında HKHN uygulanmasının hastalısız yaşamı belirgin olarak artırdığını (%26'ya karşılık %40-45) gözleyerek kesinlikle HKHN önermişlerdir. Çoklu kemoterapi sonrası 3 ay geçmesine rağmen hastalığın devam etmesi ise kemoterapiye direnç olduğunu gösterir. Bu olgularda da alternatif tedavi protokolleri ile remisyon sağlanmasını takiben allojenik HKHN önerilir.

#### Relaps gelişen ALL olgularında tedavi

Allojenik HKHN, TR1'e göre relaps olgularda çok daha sıklıkla kullanılmaktadır. Relaps tedavi protokolleri relaps zamanı, relaps yeri ve ALL'nin immünolojik özelliklerine göre belirlenmektedir. İzole kemik iliği relapsı kötü prognoz gösterirken izole

SSS ve testiküler veya diğer extramedullar relapslar daha iyi seyredir. Kombine kemik iliği ve ekstra medüller relaps olguları ise orta derecede bir prognoz gösterirler. T hücreli ALL kemik iliği relapsları B hücre relapslarına göre çok daha kötü bir prognoza sahiptir. İndüksiyon/konsolidasyon tedavileri sonrasında yani relaps tedavisinin başlangıcından 5 ve 12-13 hafta sonra MRD pozitifliğinin relaps ALL olgularında prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Transplant dışı tedaviler ile kür şansı çok düşük olması nedeniyle hipodiploidi veya t(1;19) veya MLL yeniden düzenlenmesi pozitif olan B hücreli relaps hastalarda HKHN uygulanmalıdır. Relaps ALL çalışma grubu (IntReALL) B veya T hücre çok erken izole ekstramedüller relapsları, erken izole veya kemik iliği relapsları, tüm T-All relapsları yüksek riskli olgular olarak kabul edilir ve HKHN önerilir. Ayrıca indüksiyon tedavisi sonrası MRD pozitifliği gözlenen tüm olgulara HKHN önerilir. Bu grup olgularda HKHN dışı tedaviler ile yaşam şansı %30 olarak bildirilmektedir.

HKHN uygulanmış ALL olgularının %25-30'unda izlemde relaps gelişebilmektedir. HKHN sonrası relaps tedavisinde genellikle remisyon (TR2) sonrası ikinci nakil uygulanırsa da prognoz kötüdür. İlk transplant ile relaps arası 6-12 ayı aşan hastalarda sonuçlar daha iyidir. Remisyon sağlanmadan yapılacak ikinci nakil ile kür şansı çok düşüktür. Ancak relaps/refrakter olgularda HKHN öncesi remisyon sağlanması da en önemli problemdir. Bu amaçla farklı kemoterapi denemeleri dışında yeni geliştirilen hedef tedaviler ümit vermektedir.

Son 15 yılda immün sistemin lösemik blastları tanıyarak elimine etmesini hedefleyen yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmiş ve relaps/refrakter B hücreli ALL olgularında son derece etkili olduğu gösterilmiştir. BİTE (Bi-spesifik T cell engager) antikoları hedef hücrenin yüzey antijenlerine ve aktive T hücrelerine iki yönlü bağlanarak sitotoksik T hücre ilişkili sitolizi kolaylaştıran monoklonal antikordardır. CD19'a karşı geliştirilmiş bir antikor olan Bilinatumomab relaps/refrakter CD19 pozitif ALL olgularında çok etkili bulunmuş ve ilk 28 günlük tedavi sonrasında olguların %40'ında tam remisyon sağlanmıştır. Genellikle 1 veya 2 kür Bilinatumomab tedavisi sonrası HKHN uygulanması önerilmektedir. Yani köprü tedavisi olarak düşünülmelidir.

Son IntReALL çalışmasında yüksek riskli relaps olgularda HKHN öncesi MRD düzeyini azaltmak için konsolidasyon tedavisi olarak Blinatumomab kullanımının etkisi araştırılmaktadır. Ayrıca CD22 spesifik bir monoklonal antikor olan inotuzumab ile de umut verici sonuçlar bildirilmektedir. Relaps/refrakter ALL tanılı 51 çocuk hastada inotuzumab tedavisi ile %67 olguda tam remisyon bildirilmiştir. Ancak her iki monoklonal antikor tedavisi genelde bir köprü tedavisi olarak kullanılmakta ve sonrasında HKHN uygulanmaktadır.

Son yıllarda relaps/refrakter B ALL olgularında en gelişmiş hücresel tedavi uygulaması olarak "Chimeric antigen receptor T cells" "CAR-T Cell" gündeme gelmiştir. CAR-T hücreler hedef lösemik hücrede sitotoksik T hücre cevabı ile ölüme neden olarak antilösemik etki oluştururlar. Otolog T hücreler ile yapılan uygulamalar yanında kullanıma hazır anti-CD19 CAR-T hücre preparatları da geliştirilmiştir. Klinik çalışmalarda yüksek riskli relaps/refrakter B-ALL olgularında %80-90 remisyon gibi çok başarılı sonuçlar bildirilmiştir. CD19 CAR-T hücre tedavisine yönlendirilen hastalar önceki tedavilere dirençli veya relaps olgulardır. Genel uygulamalarda eğer klinik durumunda engel yoksa CAR-T hücre tedavisine cevap alınan ve remisyon giren olgularda allojenik HKHN yapılmaktadır.

HKHN birçok relaps veya yüksek riskli ALL olgularında bir konsolidatif tedavi rolü oynayarak kesin tedavi şansı sağlar. HKHN'nin tedavi edici etkisi hazırlama rejiminin direkt sitotoksitesi ile birlikte GVL olarak adlandırılan immünoterapi ile sağlanmaktadır. Hafif-orta derecede GVHD olan olgularda gözlenen uzun süreli remisyon oranları konakçı hedeflerine yönelik immün cevabın bir göstergesidir. GVL etkisini oluşturan temel faktör donör T hücreleridir. Antijen sunan mekanizmaların kaybı GVL etkisine direnç gelişmesinin nedeni olarak bilinir. Benzer olarak CAR-T hücreler de uzun süreli immünolojik etki gösterebilir ancak burada etki bilinen bir antijene yöneliktir. CAR-T hücre tedavisinin uzun süreli ve etkin olabilmesi bu hücrelerin uzun ömürlü ve fonksiyonel kalabilmesine bağlıdır. Özellikle ilk kuşak CAR-T hücrelerin sürekliliğinin çok problemliliği görüldü. İkinci ve üçüncü kuşak CAR-T hücrelerde bu sorunu aşmak için yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir.



CAR-T hücrelerin uzun ömürlü olup olmayacağı önceden bilinemez, birkaç hafta veya ay içinde efektör hücre kaybı görülebilir. Ayrıca CD 19 CAR-T hücre uygulamasından sonra CD19 ekspresyon kaybı olabilir. Lösemi farklı özellikleri olan hücrelerden kaynaklanan heterojen bir hastalık grubu olduğu için bazı lösemi alt gruplarında, CD19 hedeflemesi uzun vadede yeterli olmayabilir. Son olarak CD22 CAR-T hücreleri ile ilk çalışma sonuçlarında, CD19 CAR-T hücre tedavisi başarısız olan veya CD19 negatif relaps olan olgularda CD22 CAR-T hücrelerin etkin olabileceği görülmektedir.

#### CAR-T hücre tedavisi yan etkileri

CAR-T hücre tedavisi sonrası en iyi bilinen ve en ciddi toksisite sitokin salınım sendromudur (CRS). CRS CAR-T hücrelerin hızla çoğalmasına bağlı görülebilen hiperinflamatuar bir durumdur. Tisagenlecleucel ile yapılan ELIENA çalışmasında %25'i ağır olmak üzere olguların %90'ında CRS gözlenmiştir. CRS bulguları ateş, miyalji, halsizlik, kusma bulgularından çoklu organ yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilen çok ağır bulgulara kadar değişen bir yelpaze içinde gözlenebilir.

İkinci sıklıkla gözlenen yan etki olan nörotoksisite klinik çalışmalarda %40-45 oranında karşılaşılabılır. Konfüzyon, delirium, halüsinasyonlar, ensefalopati ve konvülsiyon gibi nörolojik bulgular gözlenebilir.

B-ALL olgularında uygulanan CAR-T hücre tedavi sonrası kalıcı B hücre aplazisi gelişebilir, bu durum hernekadar lösemi yönünden olumlu olsa da uzun süreli etkisi henüz

bilinmemektedir. Bir başka sorun CD19 negatif relaps gelişimidir. Çeşitli çalışmalarda uzun süre CAR-T hücre etkinliği olan hastalarda CD 19 negatif relaps oranı %16-94 arasında bildirilmiştir. CD 19 kaybının bir başka şekli ise hücre kökeninin değişimidir (lineage switch). B hücre fenotipindeki ALL olgularında relaps myeloid lösemi olarak gelişebilmektedir.

Car-T hücre çalışmaları hematolojik remisyona odaklanmıştır. Ancak günümüzde remisyonun MRD negatif ve uzun süreli olması kabul görmektedir. CAR çalışma sonuçlarında MRD pozitif hematolojik remisyonunda olan hastaların büyük bir kısmında relaps geliştiği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda CAR-T hücre tedavisi sonrası MRD artışı HKHN endikasyonu olarak kabul edilmiştir. CD 19 CAR-T hücre tedavisi ile sağlanan remisyonu takiben uygulanan HKHN sonrası relaps riskinin düşük bulunması nedeniyle, günümüzde genel pratikte, eğer ağır komorbidite söz konusu değilse, CAR-T hücre tedavisi sonrası HKHN yapısını öne çıkartmıştır. İlk HKHN sonrası yetersiz GVL etkisi nedeniyle relaps olan olgularda CAR-T hücre tedavisi ile remisyon sağlanmasını takiben farklı bir donörden nakil önerilir. Hatta son yıllardaki gelişmeler nedeniyle birçok hastada haploidentik nakil daha uygun olabilir.

HKHN uygulaması ülkemizde yaygın olarak başarı ile uygulanmaktadır. CAR-T hücre tedavisi ise farklı ve pahalı bir teknik alt yapı gerektirmektedir. Ülkemizde bazı klinik çalışmalar başlamışsa da henüz rutin uygulama yoktur. Yurtdışında CAR-T hücre tedavi maliyeti yaklaşık 500.000 Euro civa-

rındadır ve Türkiye'de uygulanan akraba dışı/haploidentik HKHN ile karşılaştırıldığında yaklaşık 10 kat daha pahalı bir tedavi yöntemidir.

Sonuç olarak;

1. Yüksek riskli TR1 olguların bir kısmında HKHN endikasyonu olmasına rağmen henüz TR 1 olgularda CAR-T hücre tedavisi ile ilgili yeterli veri yoktur.
2. Relaps/refrakter ALL olgularında HKHN standart uygulamadır. CAR-T hücre tedavisi bu olgularda remisyon sağlanması için ümit veren bir tedavi yöntemidir. Ancak CAR-T hücre tedavisi ile remisyon giren çocuk olgularda ikinci veya üçüncü HKHN uygulanması ile sonuçlar daha iyidir.
3. CAR-T hücrelerin uzun ömürlü ve fonksiyonel kalabilmesi uygulamadaki önemli sorunlardan biridir.
4. CAR-T hücre tedavisi sonrası CD 19 negatif relaps veya myeloid relaps (lineage switch) görülebilir.
5. CAR-T hücre tedavisi sonrası kalıcı B hücre aplazisi görülebilir, henüz uzun süreli klinik etkisi bilinmemektedir.
6. En önemli yan etkiler sitokin salınım sendromu ve nörolojik toksisitedir, fatal sonuçlanabilir.
7. CAR-T hücre uygulaması özel teknik alt yapı gerektiren ve pahalı bir uygulamadır.

# Çok Yüksek Riskli Pediatrik ALL'de HKHN mi CART Hücre mi?

Dr. S. Sema ANAK

Medipol Mega Üniversitesi, İstanbul

**L**ösemiler, çocuklukçağı malin hastalıklarının %25'ini oluşturmaktadır ve bu hastaların %80'i Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)'lerdir. Son yıllarda, ALL'li hastaların prognozu çok değişmiş ve başarı şansı yükselmiştir. Halen kullanılan tedavi protokolleri ile hastaların %95'inde tam remisyona elde edilmekte, %70-80'i hastaliksız olarak yaşamlarına devam etmektedir. Bu oranları, yüksek riskli hastalarda dahi, >%90'a çıkaran uluslararası merkezler vardır. Ancak halen tüm protokollerde de vurgulanan, yüksek riskli ve çok yüksek riskli hasta grupları vardır.

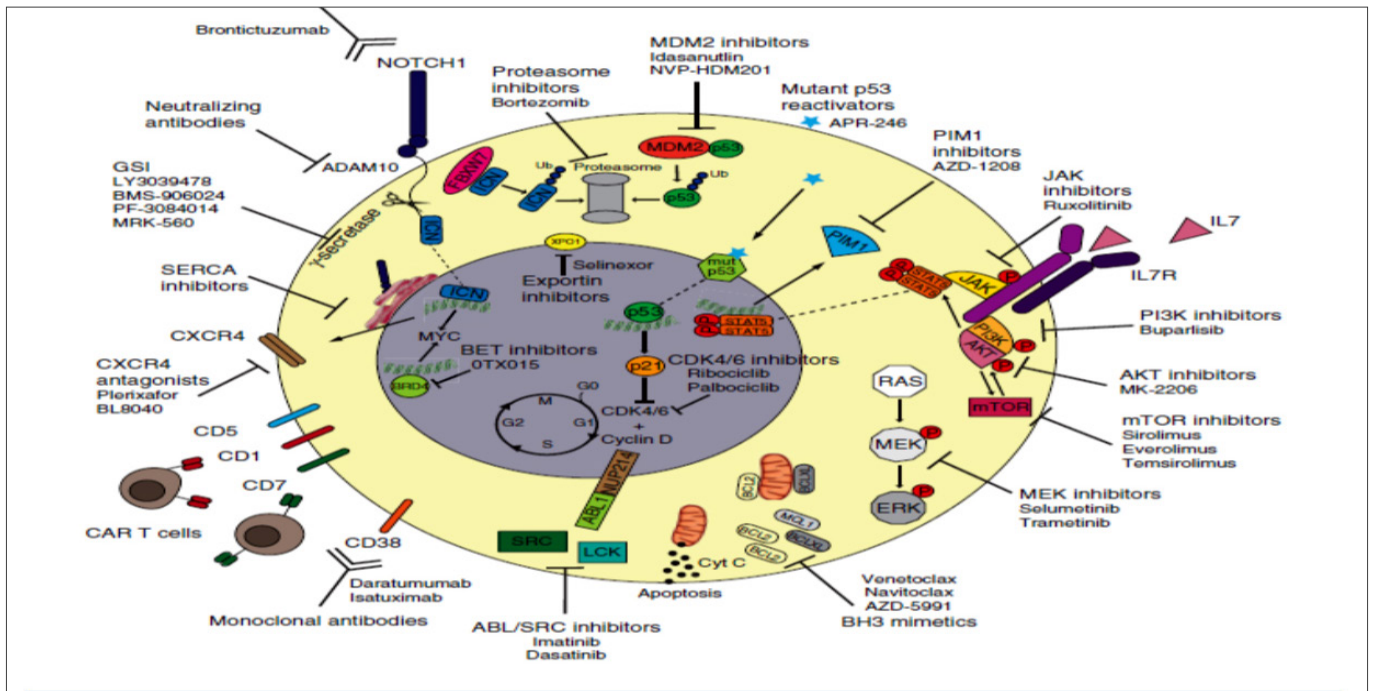
Hastaların riskini arttıran faktörler arasında, yaş, cins, lökosit sayısı, ekstramedüller hastalık varlığı, B veya T hücreli olması önemsenmekte ise de, genetik özellikler : hipodiploidi <44 kromozom), KMT2A rearanjmanı, Ph (+) (t:9:22) lösemiler, Ph-benzeri lösemiler, t(17:19) varlığı, MEF20 rearanjmanı, 21. Kromozomun intrakromozomal amplifikasyonu, BCL2 veya MYC rearanjmanları vb., ön plana geçmiştir. Bu genetik faktörlerin varlığında sürvi çok düşmektedir.

Hastanın %15 relaps yapar, bu durumlarda da sürvi %30-40'a inmekte, hele relaps sayısı artarsa başarı şansı <%10-20 olmaktadır. Son yıllarda protokollerdeki terminoloji değişmekle beraber, yüksek risk kavramındaki genetik aberasyonlar sayıca artarak devam etmektedir. Tabii ki 33. Gün remisyona olmaması, <1 yaş olması, T hücre'li olması ve en önemlisi de indüksiyon sonu (TP1) ve konsolidasyon sonu (TP2) Minimal Kalıntı Hastalık (MRD) en önemli kriterleri oluşturmaktadır. PreB ALL'de ve T-ALL'de bahsettiğimiz 2 zaman dilimindeki (TP1 ve TP2) MRD risk gruplarını netleştirmektedir. MRD diğer risk faktörlerinin yanında hem <1 yaş hem de diğer çocuklarda kimin AlloKHT'ye gideceğini ve KHT tipini de belirler. Değişik protokollerde, çok yüksek risk (VHR) kriterlerini de bazı genetik aberasyonlar ve MRD oluşturmaktadır. Sonuç olarak, klinik bulgular, hastanın ve hastalığın genomik özellikleri ve MRD sürviyi en çok etkiler.

Son yıllarda klasik kemoterapilerin ve KHT'nin yanında immunoterapiler ön plana çıkmıştır. 1860'larda Virchow ile başlayan bu yaklaşım, 2010'dan sonra Car T hücre tedavileri ve PDL-1 inhibitörlerinin (Nobel ödülü) devreye girmesi ile yeni bir dönem başladı.

İmmünoterapi, kansere karşı savaşmak için antikolar, dendritik hücreler, T lenfositler gibi bağışıklık sisteminin bileşenlerini kullanmakta ve harekete geçirmektedir. AlloKHT ve DLI gibi nonspesifik tedavilerin yanında genetik olarak tasarlanmış T-hücresi reseptörü (TCR) tedavisi ve kimerik antijen reseptörü (CAR) T hücre tedavisi gibi yöntemler ön plana gelmiştir. Bugün kanser hücresi üzerindeki çok farklı reseptörlere karşı monoklonal tedaviler ve CAR T hücre tedavileri geliştirilmektedir (Şekil 1).

Kimerik antijen reseptörleri (CAR), antijenin özgüllüğünü değiştiren, T hücrelerini aktive eden ve T-hücresi işlevini üretim bileşenleriyle daha da hızlandıran yapay füzyon proteinleridir (Bao ve ark., 2019). CAR "kimerik" olarak adlandırılan antijen bağlanma yerinde bir B hücre reseptörü (BCR) ve tek zincirli bir molekül içinde aktive edici T hücresi reseptörü (TCR) bulundurmaktadır (Gauthier ve Yakoub-Agha, 2017; Ghobadi, 2018). CAR ile modifiye edilmiş T hücreleri, antikorum yüzey antijenleri ile etkileşime girmektedir. Böylece CAR'lar

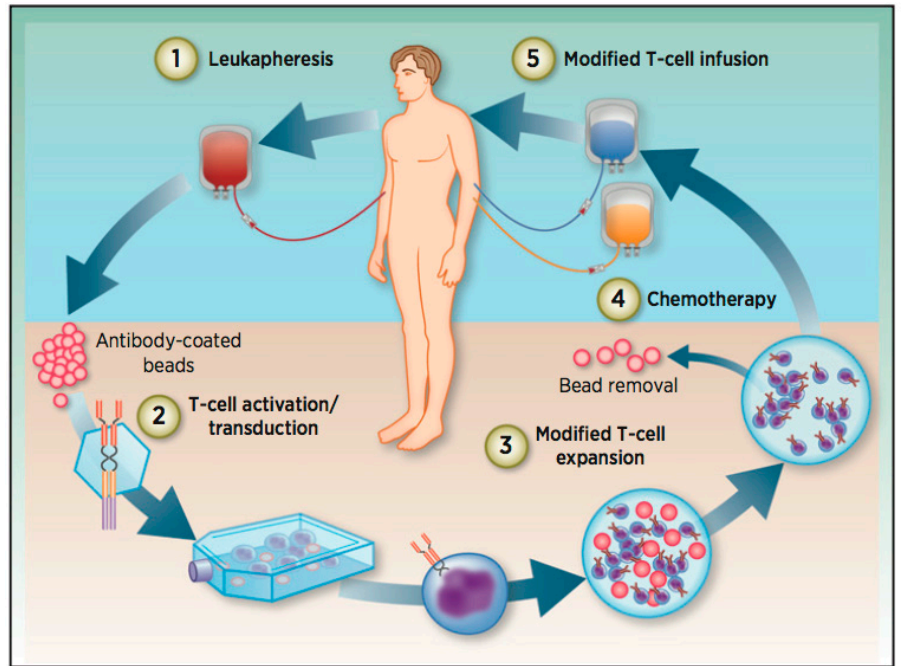


**Figure 1.** Targeted therapies to tackle T-ALL vulnerabilities. Oncogenic NOTCH1 signaling can be inhibited via different strategies such as monoclonal antibodies blocking the NOTCH1 receptor itself (brontictuzumab), monoclonal antibodies blocking the ADAM10 metalloprotease that releases extracellular NOTCH1, gamma-secretase inhibitors (GSI) preventing the release of intracellular ICN1, and SERCA inhibitors that block the maturation of NOTCH1 and its localization on the cell surface. Because NOTCH1-mutated T-ALL cases can present higher CXCR4 surface expression, CXCR4 antagonists (plerixafor and BL8040) can be used to tackle NOTCH1-driven T-ALL as well. Immunotherapy approaches for T-ALL include monoclonal antibodies against surface CD38 (daratumumab or isatuximab) as well as CAR T cells directed toward surface CD1, CD5, CD7, and CD38. The increased expression of antiapoptotic BCL2 proteins such as BCL2 and BCLXL can be counteracted by the use of BH3 mimetics (venetoclax, navitoclax, and AZD-5991). The oncogenic signaling of ABL1 fusion proteins as well as aberrant activity of Src-family kinases can be inhibited by the tyrosine kinase inhibitors imatinib and dasatinib. The aberrant IL7R signaling cascade can be tackled using multiple targeted agents including JAK inhibitors (ruxolitinib), PIM1 inhibitors (AZD-1208), PI3K inhibitors (buparlisib), AKT inhibitors (MK-2206), mTOR inhibitors (sirolimus, everolimus, or temsirolimus), and MEK inhibitors (selumetinib or trametinib). APR-246 can bind mutant p53 and restore its wild-type, tumor-suppressor function, whereas MDM2 inhibitors (idasanutin and NVP-HDM201) can prevent wild-type p53 ubiquitination and consequent degradation via the proteasome. Alternatively, tumor-suppressor proteins' degradation can be prevented by proteasome inhibitors (bortezomib). Increased activity of cell-cycle regulators CDK4/6 can be blocked by CDK inhibitors (ribociclib or palbociclib), whereas aberrant transcription induced by BRD4 can be targeted by BET inhibitors (OTX015). Nuclear trafficking of oncogenic mRNA and proteins can be targeted via XPO1 inhibitors (selinexor).

T hücrelerini herhangi bir yüzey ile ifade edilen tümör antijenine yönlendirmektedir (Rossig, 2018). CAR-T'nin amacı; T hücrelerini hastalardan almak, onları kanser öldürücü CAR-T hücrelerine dönüştürmek, sonra hastalara geri vermektir (Grupp, 2018).

İlk CAR-T hücresi 1989'da kurtulan Dr. Zelig Eshhar ve ekibi tarafından üretildi. Ancak ilk insanlı klinik çalışmalar Amerika'da 2013 yılında yapıldı. Pennsylvania Üniversitesinden Carl June ve arkadaşları deneysel tedavi ile Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarına uyguladı. Bu arada ilk pediatrik hasta dirençli relaps lösemisi olan ve 2012 yılında uygulama yapılan 5 yaşındaki Emily Whitehead'di. Halen hasta 12 yaşında sağ ve şifa durumundadır. 2013'de ilk yayınlar yapıldı.

Car T hücrenin ilk jenerasyonu ile ilgili anti-jen stimülasyonu sonrası, yetersiz aktivasyon ve kısa süreli in vivo devamlılık sorunu ortaya çıkınca, yeni Car T hücreler devreye girmeye ve etkinlik geliştirilmeye başladı. Halen 4. Jenerasyondan itibaren Car T hücreler immun sistem stimülatörü sitokinleri



eksprese etmektedir (Smart Car T hücre). 5. Jenerasyonda artık endojen TCR ve MHC molekülleri yoktur ve Universal Car T hücrenin yolu açılmıştır.

Car T hücre yapımı, Şekil 2'de gösterilmiştir. Ürünün hastaya uygulanması öncesi bir hazırlık rejimi verilmektedir. Fludarabin ve Siklofosamid başta olmak üzere, pek çok



kemoterapötik ajan verilmektedir. Burada amaç, konak lenfositlerini azaltarak transfer edilen adoptif T hücreler için daha az rekabetçi bir ortam, daha destekleyici bir sitokin çevresi sağlamaktır. Regülatör T hücreler / miyeloid derive süpresör hücreler gibi immunsupresif hücrelerin azalması yolu ile daha yüksek Car T pik düzeyi oluşur, böylece hücre tedavinin etkinliğini artırır.

Çocuklarda, Car T hücre, Relaps/Refrakter ALL de etkindir. VHR ALL'de ilk tedavide kullanımı araştırılmaktadır. HSCT öncesi köprü tedavisi (Bu endikasyonda CAR T hücreleri ile hedefe yönelik monoklonal antikör tedavileri kıyaslandığında CAR T hücreler daha sürdürülebilir yanıt göstermekte) olarak da düşünülmektedir. HSCT sonrası relapsta da donör kaynaklı allojenik CD19 CAR T hücreler ile iyi sonuçlar bildirilmiştir.

Ancak toksisite sorunu göz korkutmaktadır; Sitokin salınım sendromu (CRS) (Median başlangıç axi-cel: 2 gün (1–12 gün) , tis-cel : 3 gün (1–51 gün)) başta olmak üzere, immun efektör hücre ilişkili nörotoksik sendromu (ICANS), on-target off-tumor toksisite (B hücre aplazisi), HLH/MAS, tümör lizis sendromu, anafaksi ve infeksiyonlar (tümü %80-90 sıklıkta) görülebilir. 1 yılda %30-50 relaps yapar. Bir kısmı Car T hücrenin giderek kaybindan, %7-60'ı CD19 (-) relapslardan kaynaklanır. %10-2- hasta ise refrakter kalır. Maliyet, Kymriah için 475.000 USD'dir (Finansal Toksikite!).

Halen pek çok ilaç firması konuyla ilgilenmektedir; Tisagenlecleucel (Kymriah) ve Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) FDA'dan kullanım onayı almışlardır. Tümör hücrelerinin direnç mekanizmaları göstermesine karşın, bivalan CAR, tandem CAR, TRUCK (4.jenerasyon CAR T h. CAR ile indüklenbilir veya yapısal sitokin (örn. IL12) co-ekspresyone ederek, doğal immünitenin anti tümör yanıtını indükler, endojen bağışıklık hücrelerini tümör alanına çağırır ve tümöre penetrasyonu artırarak tümör immunosupresyonunu geri çevirir), Smart T Hücreler ve Universal CAR T hücreler (Endojen TCR ve HLA taşımayacak şekilde genetik olarak tasarlanan allojenik T hücreler (GVHD ve rejeksiyon riski taşımaz) TALEN veya CRISPR teknolojisi ile üretilir) geliştirilmektedir.

Yapılan çalışmalarda MRD (-) TR oranı, %95'lerdeyken, etki hızla düşebilmektedir ve medyan PFS 1 yıl civarındadır. Hedef

Universal Car T hücre geliştirilmesidir. Sonrasında tekrar KHT yapılması çok tartışılmaktadır ve genelde başarıyı çok da arttırmamaktadır. CD 19 (-) relapslar da sorundur ve CD22 ile dual Car T hücre çalışmaları sürmektedir. Son çalışmalarda Car T hücre ile EFS %50 civarındadır ve yalnız lösemilere bakıldığında daha da düşmektedir (%40). Halen Car T hücrenin ne zaman verileceği çok tartışmalıdır. Başlangıçta mı, kemoterapi sonrası mı, KHT sonrası mı verileceği netleşmemiştir. İmmünoterapötik diğer ajanlarla kombine edilebilir ancak bir yayında Blinatumomab sonrası, etkinliğinin azaldığı bildirilmiştir. MSS tutulumlarında ve ekstrapedüller relapslarda ise başarı şansı yüksektir. Sonrasında KHT indikasyonları konusunda net bir yaklaşım yoktur; ancak Car T hücre tedavisi sonrası, kompleks karyotipi veya sorun genleri olanlar, MRD yüksek kalanlar, LDH'si yüksek, trombositleri düşük devam edenler, Fludarabin almayanlar, HTS ile kemik iliğinde persistan lösemik sekansı olanlar ve Car T hücreleri erken kaybolanlara ve izleminde hastalık veya tedaviye yönelik yüksek risk (HR) kriterleri ortaya çıkanlara KHT önerilmektedir. AlloKHT yapılmış hastalara relapsta Car T hücre verildiğinde başarı bağımsızdır ve %50 civarındadır.

Son zamanlarda, Car T hücrenin indüksiyonunu MRD (+) hastalarda da kullanımı gündeme gelmiştir. COG / Novartis AALL1721 / Cassiopeia (NCT03876769) çalışmasında bu konu araştırılmakta ve 8 sene içinde sonuç beklenmektedir.

Tisagenlecleusel ile tedavide, Kanada'da yapılan bir çalışmada, 150.000 USD'li ödeme isteği sınırında, ilacın masraf – etkinlik oranının standart tedaviye göre %32 daha iyi olduğu gösterilmiştir. KHT uygulamalarının çocuk hastalarda 585.000USD civarında olduğu da unutulmamalıdır.

Ama Car T Hücre tedavisi cazip ancak tehlikelidir, çok dikkatle kullanılmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Karol SE, Pui C-H. Personalized therapy in pediatric high-risk B cell acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:1-6.
2. Ghorashian S, Amrolia P, Veys P. Open access? Widening Access to chimeric antigen receptor (CAR) therapy for ALL. *Experimental Hematology.* 2018;66:5-16.
3. Broder MS, Quock TP, Chang E, et al. The Cost of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in the United States. *Am Health Drug Benefits.* 2017;10(7):366-74.

4. Cordo V, van der Zwet JCG, Cante-Barrett K, et al. T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Roadmap to Targeted Therapies. *Blood Cancer Discov.* 2021;2:19-31.
5. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2020;105(11):2524-39.
6. Rogosic S, Ghorashian S. CAR-T cell therapy in paediatric acute lymphoblastic leukaemia – past, present and future. *British Journal of Haematology.* 2020;191:617-26.
7. Diorio C, Maude SL. CAR T cells vs allogeneic HSCT for poor-risk ALL. *ASH Education Program.* 2020;501-7.
8. Ruella M, Maus MV. Catch me if you can: Leukemia Escape after CD19-Directed T Cell Immunotherapies. *Computational and Structural Biotechnology Journal.* 2016;14:357-62.
9. Guedan S, Calderon H, Posey Jr AD, et al. Engineering and Design of Chimeric Antigen Receptors. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development.* March 2019;12:145-56.
10. Calmels B, Mfarrej B, Chabannon C. From clinical proof-of-concept to commercialization of CAR T cells. *Drug Discovery Today.* 2018;23(4):758-62.
11. Bayón-Calderón F, Toribio ML, González-García S. Facts and Challenges in Immunotherapy for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(7685):1-35.
12. Furzer J, Gupta S, Nathan PC, et al. Cost-effectiveness of Tisagenlecleucel vs Standard Care in High-risk Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in Canada. *JAMA Oncol.* 2020 Mar; 6(3):393-401.
13. Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection.* 2020; <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01521-5>.
14. Lin Y-F, Lairson DR, Chan W, et al. The Costs and Cost-Effectiveness of Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation versus Bone Marrow Transplantation in Pediatric Patients with Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 September;16(9):1272-81.
15. Pacenta HL, Laetsch TW, John S. CD19 CAR T Cells for the Treatment of Pediatric Pre-B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Drugs.* 2020;22:1-11.
16. Gupta S, Maude SL, O'Brien MM, et al. How the COG is Approaching the High-Risk Patient with ALL: Incorporation of Immunotherapy into Frontline Treatment. *EXABS-ALL-223.* 2020;S8-10.
17. Jiang H, Hu Y, Mei H. Consolidative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: who? When? Why? *Biomarker Research.* 2020;8(66):1-12.
18. Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL. *Blood Cancer Journal.* 2019;9(10):1-9.
19. Yáñez-Muñoz RJ, Grupp SA. CAR-T in the clinic: drive with care. *Gene Therapy.* 2018;25:157-61.
20. Tan Y, Pan J, Deng B. Toxicity and effectiveness of CD19 CAR T therapy in children with high-burden central nervous system refractory B-ALL. *Cancer Immunology, Immunotherapy.* <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02829-9>.

# Hücresel Tedavi Otolog Kök Hücre Naklinin Yerini Alır mı? Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Dr. Deniz GÖREN ŞAHİN

*İstanbul Bilim Üniversitesi, İstanbul*

**D**ifüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), tüm Non-Hodgkin lenfomaların en sık görülen alt tipi olup, agresif bir klinik seyre sahiptir. Hastalık sıklıkla hızla büyüyen lenf nodları ve klasik konstitüsyonel semptomların varlığı ile kendini gösterir. Bununla birlikte extranodal hastalığın görülme sıklığı da yüksektir. DBBHL ilk sıra tedavisinde en sık kullanılan kemo-immünoterapi R-CHOP tedavi protokolüdür. Bu hastalarda, rituximab ve antrasiklin içeren bu ilk basamak tedavisi sonrası yaklaşık %60'lık bir genel yanıt oranı (ORR) ve %50'lik bir uzun süreli olaysız sağkalım gözlemlenmektedir. Bununla birlikte vakaların %30-40'ında relaps veya primer tedaviye rağmen progresyon izlenmektedir.[1,2] Relaps/refrakter (R/R) B-hücreli NHL hastaları için günümüzdeki mevcut standart tedavi ise, platin bazlı bir kurtarma kemoterapisi sonrası kemoresistif hastalarda yapılan otolog kök hücre transplantasyonu (ASCT)'dur. Randomize kontrollü çalışmalarda, ASCT'nin bu hasta grubunda, sadece kemoterapi ile karşılaştırıldığında, belirgin sağkalım üstünlüğü olduğu gösterilmiştir.[3,4] Ancak bir grup hastanın, kök hücrelerin toplanamaması, önceki kemoterapilerin kümülatif toksik yan etkileri veya kemoresistan hastalığa sahip olma gibi nedenlerle, ASCT tedavisini alamadığı bilinmektedir. Ayrıca bu kurtarma tedavilerinin de tek başlarına, primer progresyon ve tanıdan sonraki ilk 12 ay içinde nükeseden hastalık gibi bazı R/R hastalık durumlarının varlığında sınırlı etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. Örneğin; yakın zamanda yayınlanan refrakter (kemoterapiye dirençli veya otolog kök hücre nakli sonrası  $\leq 12$  ay nüks olan) DBBHL tanılı 636 hastanın dâhil edildiği SCHOLAR-1 çalışmasında; standart kurtarma tedavisi ile genel yanıt oranı %26, tam yanıt oranı %7 ve medyan sağkalım süresi sadece 6,3 ay bulunmuştur.[5] Nihayetinde allojenik HCT (allo-HCT) yapılabilen hastalarda ise 5 yıllık toplam sağkalım (OS), CIBMTR'in iki kayıt araştırmasına göre %18–37 arasında değişmektedir.[6] Dolayısıyla özellikle yüksek riskli hastalar için farklı kurtarma tedavi modalitelerine ihtiyaç duyulduğu aşikardır.

Günümüzde immünoterapide elde edilen gelişmeler sonucunda ortaya çıkan kimerik antijen reseptör [chimeric antigen receptor (CAR)]-T hücre tedavisi kanser tedavisinde bir devrim olarak gösterilmektedir. Tanım olarak CAR-T hücreleri, kimerik antijen reseptör ekspresye etmek üzere genetik olarak modifiye edilmiş hücrelerdir. Relaps/refrakter NHL hastalarında CAR-T hücre tedavisinin kullanımı 2017 yılında FDA tarafından, daha önce en az 2 kurtarma tedavisine yanıt alınamayan hastalar için onaylanmıştır. FDA onayı olan CAR-T hücre tedavilerinden biri co-stimülatör molekül olarak CD28'i kullanan Axicabtagene ciloleucel'dir. Bu tedavinin, bulky hastalığı olan ve/veya dirençli agresif B hücreli NHL'de dramatik ve genellikle kalıcı yanıtlar verdiği izlenmiştir. ZUMA-1 çalışma sonuçları Axicabtagene ciloleucel için FDA onayının temelini oluşturan çalışmadır. Bu çalışmaya DBBHL (n = 77), primer mediastinal büyük B hücreli lenfoma veya transforme foliküler lenfomalı toplam 101 hastada (medyan yaş: 58) dahil edilmiş olup bu hastaların yaklaşık dörtte birine daha önce otolog kök hücre nakli yapılmıştı ve %77'si de verilen tüm tedavi yöntemlerine yanıt vermiyordu. Çalışmada DBBHL alt grubunda, 6 ayın sonunda araştırmacılar %36 genel yanıt oranı ve %31 tam yanıt oranları bildirdiler. Hastaların üçte biri 6 ayda devam eden yanıtlara sahipti ve bu grup için 1 yıllık OS %90 idi.[7] FDA tarafından onaylanan diğer hücresel tedavi ürünü ise, başlangıçta çocukluk ve genç yetişkin B-ALL için onaylanmış ve daha sonra nüks veya refrakter DLBCL için de onaylanmış olan Tisagenlecleucel'dir.[8] Bu ajan

co-stimülatör olarak 4-1BB'yi kullanmakta olup, R/R DBBHL'lı, daha önce yoğun tedavi protokolleri almış olan 93 hastada yapılan faz 2 JULIET çalışmasında ZUMA-1'e benzer sonuçlar alındığı izlenmiştir. Bu çalışmada hastaların ortanca yaşı 56 idi, %49 hasta daha önce ASCT tedavisi almış ve %76 hasta ise evre III / IV hastalığına sahipti. Kaynak hücre %57 germinal merkez B hücresi, % 41 aktive B hücre tipi

ve %27 ise çift/üçlü vuruşlu lenfoma olarak raporlandı. Sonuçta, en iyi ORR %52 (CR % 40 ve PR %12) olarak izlendi. Çalışmada tam remisyona ulaşan hastalar için 12 aylık relapsız sağkalım oranı %79 ve toplam sağkalım % 95 olarak saptanmıştır. FDA onayının alınmasına yol açan bu çalışmalar dışında CAR-T hücre tedavisi ile ilgili yapılan şimdiye kadar yapılan tüm çalışmalar incelendiğinde, kemorefrakter lenfoma hastalarında bile umut verici sonuçlar gösterdiği ve yeterli tedavi alternatifi olmayan hastalar için yeni bir seçenek sunmakta olduğu söylenebilir.[8,9,7] Ancak takip eden zamanlarda CAR-T hücre tedavisinin daha erken dönemlerde kullanımının faydası konusunda görüşler de bildirilmeye başlanmıştır. Özellikle ASCT tedavisine de yanıtın iyi olmadığı bilinen yüksek riskli hastalığı olan DBBHL hastalarında hücre tedavisi mi yoksa nakil mi yapılmalı tartışmaları gündeme gelmiştir.

ASCT ve CAR-T hücre tedavilerinin her ikisi de otolog immün hücre infüzyonlarını içeren ve konakçı immünolojik sürveyans ve uzun süreli remisyonun yeniden oluşturulmasını hedefleyen tedavilerdir. Bununla birlikte CAR-T tedavisinin, ASCT'ye göre klinik açıdan çeşitli avantajları söz konusudur. Örneğin CAR-T tedavisinde, ASCT'de kullanılan hematopoetik kök hücrelere kıyasla daha bol ve toplanması daha kolay olan periferik kan mononükleer hücreleri kullanılmaktadır. Yine her iki tedavi de teorik olarak hazırlık rejimi kemoterapileri gerektirmelerine rağmen, CAR-T tedavisinde kemoterapiye yanıt gerekliliği yoktur ve dozlar daha ılımlı düzeylerde olduğu için komplikasyon riski de daha düşüktür. Dolayısıyla aslında CAR-T tedavisinin, ASCT mümkün olmadığı durumlarda R/R B hücreli NHL'lı hastalar için alternatif bir strateji olabileceğini söylenebilir. Bunun ötesinde CAR-T tedavisinin ASCT'nin yanı sıra R/R B hücreli NHL için standart terapötik strateji

için olası bir aday olabileceği iddiası gündeme gelmiştir.[10]

Literatürde çeşitli çalışmalarda NHL tedavisinde CAR-T ve ASCT'nin etkinliğini ve yan etki profillerini ortaya koyan birçok çalışma mevcut olup, bu iki tedaviyi birebir karşılaştıran yayınların sayısı çok kısıtlıdır. Bu çalışmalardan biri, tek merkezli bir analiz olup, CD19 hedefli CAR-T tedavisinin, daha iyi bir fizibilite ve güvenlik profiliyle R/R B hücreli NHL'lı hastalarda ASCT ile benzer klinik etkinliğe ulaşacağını varsayarak tasarlanmıştır. Toplam 56 hastanın dahil edildiği bu prospektif çalışmada CAR-T tedavisinin, istatistiksel olarak aynı demografik özelliklere sahip hastalarda ASCT'ye göre daha iyi tam yanıt ve OS oranları ile birlikte olduğu gösterilmiştir. [11] CAR-T hücre tedavisi ve ASCT gruplarında sırasıyla CR oranları %48 ve %20.8 iken, 1 yıllık OS oranları %74.4 ve % 44.5 saptanmıştır. Bunun ötesinde, CAR-T tedavisi, uzun vadede (> 6 ay) ASCT'den daha uzun süreli remisyon ve sağkalım süreleri ile birlikte olduğu izlenmiştir. Bu çalışmanın en önemli limitasyonu çift kollu randomize bir çalışma olmayıp, hücre tedavisi uygulamaları ile aynı süreçte ASCT yapılan hastaların karşılaştırmaya alınmış olmasıdır.

Sonuç olarak henüz yeterli veri elimizde bulunmamasıyla birlikte, CAR-T hücre tedavilerinin özellikle ilk hastalık relapsında veya primer refrakter hastalığı olan hastalarda otolog veya hatta allojenik transplantasyonun yerine geçip geçemeyeceği sorusu mutlaka araştırılmalıdır. Aslında yakın zamanda yayınlanan SEAL çalışmasının sonuçları, progresyonsuz sağkalımın OS için bir izdüşümü gibi kullanılabileceğini ve bunun da daha erken bir şekilde terapötik yeni tedavilerin gelişimini hızlandırabileceğini göstermiştir.[12] Yakın zamanda R/R DBBHL'lı hastalarda CD19 CAR-T hücre tedavisini, bu hastalardaki standart ikinci basamak tedavisi olan ASCT ile karşılaştıran birkaç randomize faz III çalışma başlatılmıştır (NCT03391466, NCT03570892, NCT03575351). Özellikle yüksek riskli hastalıkta, primer refrakter hastalık veya ilk tedavinin ardından 12 ay içinde nüks eden hastalarda potansiyel olarak CAR-T hücre tedavisinin ASCT yerine geçme olasılığı mevcut görünmekle birlikte, kanıta dayalı tıp adına net bir yargıya varabilmek adına, karşılaştırmalı randomize çalışmaların sonuçlarının beklenmesi gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E et al. (2010) Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 116 (12):2040-2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246
2. Liu Y, Barta SK (2019) Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 94 (5):604-616. doi:10.1002/ajh.25460
3. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. (2012) Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 30 (36):4462-4469. doi:10.1200/JCO.2012.41.9416
4. Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C et al. (2012) High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 18 (5):788-793. doi:10.1016/j.bbmt.2011.10.010
5. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. (2017) Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 130 (16):1800-1808. doi:10.1182/blood-2017-03-769620
6. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM et al. (2016) Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol* 174 (2):235-248. doi:10.1111/bjh.14046
7. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. (2017) Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 377 (26):2531-2544. doi:10.1056/NEJMoa1707447
8. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. (2019) Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 380 (1):45-56. doi:10.1056/NEJMoa1804980
9. Nair R, Neelapu SS (2018) The promise of CAR T-cell therapy in aggressive B-cell lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 31 (3):293-298. doi:10.1016/j.beha.2018.07.011
10. Brudno JN, Kochenderfer JN (2018) Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol* 15 (1):31-46. doi:10.1038/nrclinonc.2017.128
11. Li C, Zhang Y, Zhang C et al. (2019) Comparison of CART19 and autologous stem-cell transplantation for refractory/relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *JCI Insight* 5. doi:10.1172/jci.insight.130195
12. Shi Q, Schmitz N, Ou FS et al. (2018) Progression-Free Survival as a Surrogate End Point for Overall Survival in First-Line Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Individual Patient-Level Analysis of Multiple Randomized Trials (SEAL). *J Clin Oncol* 36 (25):2593-2602. doi:10.1200/JCO.2018.77.9124



# Transfüzyon Bağımlı Talasemi Hastalarında Mikst Kimerizm, Sağaltımı ve Prognoz

Dr. Gülsün KARASU

Medicalpark Hastanesi, Antalya

**A**llojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT), transfüzyon bağımlı beta talasemi olgularında hücresel tedavide bir dönüm noktası olmuştur ve bugün için tek kesin tedavi yöntemi olarak birçok merkezde uygulanmaktadır. Talasemili hastalarda HKHT'nun amacı inefektif eritropoeze neden olan talasemik kemik iliği yerine normal eritropoez sağlayacak sağlıklı kemik iliği oluşturmaktır. Hastanın transfüzyon bağımlılığı açısından verici hücrelerinin engrafmanı gerekli olmakla birlikte, engrafmanın devamlılığı için tam verici kimerizminin (TK) mutlak gerekli olmadığı gösterilmiştir. Alıcı ve verici hücreleri birarada kalarak, mikst kimerizm (MK) olarak bilinen işlevsel bir graft oluşturabilir.

## Mikst Kimerizm

### Tanım

**Mikst (karma) Kimerizm (MK):** İncelenen örnekte konakçı kökenli hücrelere rastlanmasındır. Kullanılan yöntemin duyarlılığı, altta yatan hastalık ve analizin yapıldığı örnek ve hücresel bileşen değerlendirilmede önemlidir. Bu nedenle güvenilir bir yöntemle her türlü konakçı kökenli hücre saptanması MK olarak değerlendirilmelidir. Genelde en az %5-10 verici hücresi olması gereği vurgulanmaktadır.

**Tam verici kimerizmi (TK):** İncelenen hücrelerin tamamı verici kökenlidir. Sıklıkla %95 ve üzeri verici hematopoetik hücre saptanması olarak kabul edilir.

**Geçici mikst kimerizm (TMK):** İmmün toleransın tam gelişmediği nakil sonrası erken dönemde görülen MK, geçici mikst kimerizm (TMK) isimlendirilir ve graft kaybı riski yüksektir. Alıcı ve verici hücre oranları zaman içinde değişiklik göstererek, TMK olan bir hasta tam kimerizme (TK) veya graft yetmezliğine dönüşebilir veya stabil MK olarak devam edebilir.

**Azalan MK:** Ardışık ölçümlerde konakçı hücrelerinin azalması ve donör tipi hücrelerin artışı (kullanılan yöntemle göre >%5-10 azalma anlamlı olarak değerlendirilir)

**Artan MK:** Ardışık ölçümlerde konakçı hücrelerinin artması ve donör tipi hücrelerin azalması; engrafman kaybı ile sonuçlanabilir.

**Sabit (stabil) MK:** Ardışık ölçümlerde konakçı hücrelerinin ve donör tipi hücrelerin oranının belirgin değişiklik göstermeyip sabit dengeli kalması durumudur. Bu tipin de kararlı (persistan), hastalık kontrolünü sağlayan ve immün terapi gereksinimi olmaksızın devamlılık gösteren ve geçici, bir süre sonra MK artışına eğilim gösterip relapsla sonuçlanan formları ayırt edilmelidir.

**Persistan (Kararlı) mikst kimerizm (PMK):** Alıcı ve vericiye ait hücrelerin immün tolerans geliştirerek kalıcı olarak birlikteliğidir ve bu sayede verici hücre oranından bağımsız olarak hastalığa kür sağlanmasıdır.

#### Belirleme yöntemleri

Transplantasyon sonrası engraftman takibinde tarihsel süreçte farklı yöntemler kullanılmış olup, temelde hepsi polimorfik genetik belirteçler ve onların ürünlerindeki farklılıkların tayini kuralına dayanır. Günümüzde polimeraz zincir reaksiyonlarının (PCR) kullanıma girmesi ile insan genomlarında bulunan kısa tekrar bölgeleri "short tandem repeats-STR" veya değişen sayıda tekrar bölgelerinin "variable number of tandem repeats-VNTR" çoğaltılması mümkün olmuştur. Alıcı ve vericide yer alan STR lokuslarındaki allel farklılıklarına göre nakil sonrası kimerizm takibi yapılabilmektedir. Yakın zamanda RT-PCR "Real-time PCR" (Gerçek zamanlı-PCR) ile Y kromozomunda yer alan SRY geninin tespiti ile cinsiyet farklı nakillerde donör hücrelerinin 1/100.000 duyarlılıkta ölçümü mümkün olmuştur. Engraftman monitorizasyonunda kullanılan STR tekniğinin standardizasyonu için EFI ve ASHI önderliğinde "EuroChimerism Concept" adı altında standartlar belirlenmiş ve "EuroChimerism" paneli oluşturulmuştur. Bu standart STR-PCR testi, verici-alıcı hücrelerini %0.8-%1.6 duyarlılıkla tespit etmeyi mümkün kılmıştır. Transplant hekimlerinin kimerizm takibinde merkezlerinde kullanılan yöntemi ve duyarlılığını bilmesi, sonuçları değerlendirmede önemlidir.

Kimerizm analizi, kemik iliği veya periferik kan örneklerinde veya farklı hücre dizilerinde değişkenlik gösterebilir. Engraftmanı değerlendirebilmek için kemik iliği hücresellik değerlendirmesi ile birlikte kemik iliği kimerizminin bakılması önerilse de, pratikte kimerizm takibi periferik kan (PK) örneklerinden yapılmaktadır. Tam olmayan PK kimerizmi, tam olmayan Kİ kimerizmini yüksek duyarlılıkla gösterir ancak tam olan PK kimerizminin, tam Kİ kimerizmini göstermedeki duyarlılığı düşüktür. Habis olmayan hastalıklarda kimerizm takibi zamanlaması için kesin öneriler olmayıp, pratikte ilk kimerizm değerlendirmesi genellikle posttransplant 1. ayda yapılmaktadır. Çok erken dönemde yapılan örneklemede, rezidüel kalıcı hücrelere sıklıkla rastlanır. Nakil sonrası 14. günde saptanan rezidüel konakçı hücre oranının graft reddi açısından belirleyici olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

#### Geçici Mikst Kimerizm ve Graft Reddi

Talasemi olgularında MK nispeten sık olup, posttransplant ilk 100 gün için genel insidansını %32-%46 olarak bildiren yayınlar mevcuttur. 10. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücre Tedaviler Kongresi'nde sunulan, 218 talasemi olgusunun değerlendirildiği çalışmamızda 1. ayda MK insidansı %21 olarak belirlenmiştir. Transplant sonrası erken dönemde gelişen MK, stabil olmayan engraftmanı gösterir ve izlemde graft kaybıyla sonlanabileceği gibi TK haline de dönebilir veya kararlı MK olarak devam edebilir.

MK olasılığını belirleyen faktörler aşağıdaki gibidir:

- Alıcının yaşı (yetişkinlere göre çocuklarda MK olasılığı daha yüksektir).
- Verici tipi (HLA uyumlu kardeş vericilerden yapılan nakillerde MK gelişme olasılığı daha yüksektir)
- Hazırlayıcı rejim (daha düşük doz siklofosfamid ile MK olasılığı daha yüksektir).
- Kök hücre kaynağı (Kemik iliğinden ziyade kordon kanından alınan hematopoietik hücrelerin kullanımının, verici ve alıcı hematopoietik hücreler arasında daha yüksek oranda karşılıklı tolerans sağladığı düşünülmektedir).

Transplantasyon sonrası ilk iki ayda %25'in üzerinde rezidüel konakçı hücresi (RKH) varlığının, rejeksiyon ve talasemiye dönüş açısından yüksek risk taşıdığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu gözlemler sonucunda talasemide MK, RKH oranına göre üç grupta sınıflandırılmaktadır:

MK seviye 1 RKH<%10%, MK seviye 2 RKH %10-%25, MK seviye 3 RKH>%25

Andreani ve ark. tarafından yayınlanan ve en az iki yıl takip edilen 295 allo-HKHN alıcısı talasemili olguların değerlendirildiği seride; transplant sonrası iki ayda TK saptanan olguların hiçbirinde graft reddi meydana gelmezken, MK'li olan 95 kişiden 33'ünde (yüzde 35) sonunda greft reddi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca RKH yüzdesi ile graft reddi arasında bir korelasyon olduğu saptanmış, % 25'ten fazla konakçı hücreesine sahip 19 kişiden 18'inde greft reddi gelişirken, <%10'dan az konakçı hücrelere sahip 55'in yalnızca 4'ünde graft reddi olduğu

bildirilmiştir (sırasıyla % 95 ve%7). Benzer şekilde kendi serimizde, nakil sonrası 30. günde TK olan 45 hastanın hiçbirinde graft reddi gözlenmezken, 30. Günde RKH oranı %25'in üzerinde olan 9 hastanın 7 'sinde graft kaybı gelişmiştir. RKH oranı açısından farklı sınır değerlerin kullanıldığı çalışmalar da benzer sonuçlar vermiş ve RKH oranı arttıkça graft kaybı riskinin artmış olduğu gösterilmiştir.

TMK gelişen olguların TK veya graft kaybına ilerleyişi genellikle transplant sonrası ilk aylarda gözlenir; uzun süreçte gelişmesi beklenmez ve transplant sonrası 2. yıldan sonra hiç görülmez. Bu geçişlerin immun aracılı allo-tanım ile kontrol edildiği ve alıcı hematopoezinin yok edilmesiyle TK, verici hematopoezinin yok edilmesiyle graft kaybının geliştiği düşünülmektedir. Bu süreçte alıcı ve verici arasında karşılıklı immun tolerans gelişebilir ve hasta kararlı MK sürecine ilerleyebilir. Transplant sonrası izlem süresi en az iki yılı aşmış, tam olmayan fakat işlevsel graft varlığı olan, transfüzyon ihtiyacı olmayan olgular, kararlı MK olarak tanımlanır.

#### Kararlı Mikst Kimerizm ve İmmünolojik Tolerans

HKHN alıcılarında MK ve immünolojik tolerans arasındaki kuvvetli ilişki, gebelik veya solid organ transplantasyonu gibi biyolojik modeller için de geçerlidir ve bu özelliği nedeniyle önemli bir araştırma konusudur. MK'in bazı olgularda geçici iken, neden bazı olgularda kararlı MK olarak devamlılık gösterdiği halen yanıtlanmamış bir sorudur. Son yıllarda ortaya konulan veriler, kararlı MK idamesinde Tip 1 regülatuar T hücrelerinin (Tr1) önemini ortaya koymuştur. Bu hücreler, yüksek seviyelerde interlökin -10 (IL-10) ve transforme edici büyüme faktör beta (TGF-β) yapabilme özelliği ile ayrılır ve bu özellikleri sayesinde antijen spesifik T hücre cevabını baskılayabilir. Serafini ve ark.ları transplant sonrası 8.yılında, kararlı MK gelişmiş ex-talasemik bir hastada, T hücre klonlarını değerlendirmişler ve IL-10 üreten T hücre klonlarının sağlıklı kontrole göre yüksek olduğunu saptamışlardır. STR ile değerlendirdiklerinde, Tr1 klonlarının hem hasta, hem verici kaynaklı olduklarını görmüşler ve mikst lenfosit kültüründe sitokin üretimi ve hücre proliferasyonunu baskıladıklarını göstermişlerdir. Bu veriler kararlı MK gelişiminin periferik immun tole-

rans ile sağlandığını ve bunda da regülatuar T hücrelerinin önemli rol oynadığını doğrulamaktadır. Bu noktadan hareketle, regülatuar T hücrelerinin uzun süreli periferik tolerans sağlayarak, graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksi ve sağaltımında kullanıldığı hücresel tedavi çalışmaları kliniğe taşınmıştır ve ilk sonuçlar umut vericidir.

MK gelişen hastalarda hangi orandaki verici hücrelerinin hastalık bulgularını ortadan kaldıracığı tam bilinmemekte ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir. Bazı vaka sunumlarında, kararlı MK sağlanan olgularda %3-%10 oranında donör hücrelerinin dahi fonksiyonel düzelme sağlayabildiği bildirilmektedir. Andreani ve ark, kararlı MK gelişen 4 hemoglobinopati hastasında, kemik iliğindeki verici myeloid ve eritroid çekirdekli hücre oranlarının ve periferik kandaki verici lökosit oranlarının benzer olduğunu, buna karşılık periferik kandaki olgun eritrositlerin %73-100 oranında verici kaynaklı olduğunu göstermişlerdir. Bu gözlem, talasemi olgularında MK varlığında dahi tam iyileşme sağlanabilmesini açıklamak yönünden önemlidir. Eritrosit maturasyonu sırasında, hücre içindeki hemoglobin miktarı arttıkça inefektif eritropoez aşikar hale gelmekte ve inefektif eritroblastlar daha kemik iliğinden çıkmadan apoptoz ile uzaklaştırılmaktadır.

#### Mikst Kimerizm Sağaltımı

Talasemi hastalarında MK sağaltımı konusunda standart, fikirbirliği sağlanmış bir yaklaşım yoktur. "Bekle ve izle" yaklaşımı veya immun sistemin modülasyonu, olabilecek yaklaşımlardır. "Bekle ve izle" yaklaşımı pek çok hastada graft kaybı ile sonuçlansa da, stabil ve kalıcı MK gelişen olgular da mevcuttur. Graft kaybı gelişen ve talasemiye dönüşün görüldüğü olgular konservatif talasemi tedavi yaklaşımlarıyla izlenebilir veya morbidite ve mortalite risk değerlendirmesi yapılarak ikinci transplantaya yönlendirilebilir.

MK sağaltımında diğer bir yol, verici immun sisteminin modülasyonudur. Bu noktada "host versus graft" etkisini azaltmak amacıyla immüsupresyonun artırılması veya "donor versus host" etkisini arttırmak için GVHH riskine rağmen immüsupresyonun kesilmesi veya immünkompetan donör hücrelerinin infüzyonu yapılabilir. Donör lenfosit infüzyonu (DLI), malign hastalık relapslarında sık kullanılmasına rağmen,

talasemi ve benzeri malign olmayan hastalıklarda kullanımı ile ilgili deneyim, az sayıda olgunun dahil edildiği vaka serileri ile sınırlıdır ve muhtemelen başarılı olunan vakalar bildirilmektedir. DLI kullanımındaki en büyük endişe, GVHH ve Kİ aplazi riskidir. Daha fazla hastanın değerlendirmeye alındığı malign hastalık serilerinde, DLI sonrası, olguların % 60 -%70'inde GVHH, %20-%40'ında Kİ aplazisi geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle talasemide preemptif DLI kullanımını dikkatle değerlendirmek gerekir. Literatürdeki en geniş hasta serisinin olduğu retrospektif değerlendirmemizde, 19 DLI uygulanan talasemi hastasının 2'sinde GVHH, 1 olguda Kİ hipoplazisi ve sonrasında kronik GVHH geliştiği görüldü. Chen ve ark. larının 17 DLI uygulamasını değerlendirdikleri hemoglobinopati serilerinde, 6 olguda GVHH geliştiği ve 5'inin GVHH tedavisine yanıt verdiği, 1'inde graft kaybı geliştiği bildirilmiştir. Frugnoli ve ark. larının 7 olguluk serisinde, GVHH gözlenmemiş, ancak 5 olguda spontan düzelme izlenen sitopeni gelişmiştir. Kİ aplazisi malign serilerde daha sıklıkla donör hematopoezinin olmadığı vakalarda rapor edilmiştir ve konsensus olmasa da DLI uygulaması için Kİ donör kimerizminin  $\geq 10$  -  $\geq 50$  olması gerektiği vurgulanmaktadır.

DLI için önerilen standart bir doz şeması da mevcutt değildir. Artan dozlarda hücre sayısı ile yapılan DLI uygulamalarının, tek seferde yüksek hücre sayısı ile yapılan infüzyona göre GVHH açısından daha düşük risk taşıdığı KML çalışmasında gösterilmiştir. Bu noktadan hareketle, Frugnoli ve ark. larının 7 olguluk talasemi serisinde tam uyumlu kardeş vericilerden yapılan nakiller için DLI hücre sayısı  $1 \times 10^7$  CD3 / alıcı VA olacak şekilde başlanmış, sonraki uygulama en az 5 hafta sonra olacak şekilde  $5 \times 10^7$  CD3 / alıcı VA olarak uygulanmıştır. Kardeş dışı tam uyumlu vericilerden yapılan nakillerde ise ilk uygulamada  $1 \times 10^6$  CD3 / alıcı VA, sonraki uygulama  $1 \times 10^7$  CD3 / alıcı VA dozunda infüzyon yapılmıştır. Bu seride, GVHH görülmemesine karşılık, yedi olgunun beşinde graft kaybı gözlenmiştir. Bu seride posttransplant 60. günde MK3 olan iki hastanın DLI başlangıç zamanları 106 ve 135. günler olup, iki olguda da graft kaybı gelişmiştir. Kendi çalışmamızda posttransplant 2. ayda MK3 olup, hemen DLI başlanan 7 olgunun 4'ünde, geç DLI yapılan 4 olgunun 3'ünde graft kaybı gelişmiştir. Bu vaka bazlı veriler ışığında, postt-

ransplant iki ayda MK3 gelişen ve beraberinde başka bir neden olmaksızın hemoglobinin değerlerinde düşme saptanan olgular için, gecikilmeden DLI yapılmasının graft reddini önleyebileceği ancak gecikilmiş DLI uygulamasının etkisinin düşük olacağını söylemek yanlış olmaz.

Son yıllarda maligniteli hastalarda araştırma alanı oluşan, manipüle edilmiş DLI uygulamaları veya donör lenfosit infüzyonu ile beraber Treg ekspansiyonunu arttırıp, alıcı ve verici arasındaki immun toleransı arttırmayı hedefleyen IL2 uygulamaları ile ilgili deneyim son derece kısıtlıdır. Bu uygulamalar deneysel olup, çıkarımlarda bulunabilmek adına ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Kaynaklar

1. Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, et al. Long-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2000; 25:401.
2. Andreani M, Testi M, Gaziev J, et al. Quantitatively different red cell/nucleated cell chimerism in patients with long-term, persistent hematopoietic mixed chimerism after bone marrow transplantation for thalassemia major or sickle cell disease. Haematologica 2011; 96:128.
3. Alfred A, Vora AJ. What is the minimum level of donor chimerism necessary to sustain transfusion independence in thalassaemia? Bone Marrow Transplant 2011; 46:769.
4. Serafini G, Andreani M, Testi M, et al. Type 1 regulatory T cells are associated with persistent split erythroid/lymphoid chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. Haematologica 2009; 94: 1415-1426.
5. 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; 58:453.
6. Chen H, Li XY, Zhan LP, et al. Prediction, management, and prognosis of mixed chimerism after hematopoietic stem cell transplantation in transfusion-dependent pediatric thalassemia. Pediatr Transplant. 2020; 24(8):e13876.
7. Dazzi F, Szydlo RM, Craddock C, et al. Comparison of single-dose and escalating-dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. Blood. 2000;95(1):67-71.
8. Frugnoli I, Cappelli B, Chiesa R, et al. Escalating doses of donor lymphocytes for incipient graft rejection following SCT for thalassemia. Bone Marrow Transplant. 2010;45:1047-51.
9. Andreani M, Testi M, Lucarelli G. Mixed chimerism in haemoglobinopathies: from risk of graft rejection to immune tolerance. Tissue Antigens. 2014; 83:137-46.

# Nakil Sonrası İmmün Rekonstitüsyon

Dr. Türkan PATIROĞLU

Özel Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Ankara

Hücre, doku veya bir organın nakli transplantasyon olarak bilinir. Transplantasyon otolog (aynı bireyde), allojenik (farklı bireyler arasında) veya singenik (eş yumurta ikizleri arasında) olabilir. Otolog nakil solid tümörler ve bazı lenfomalarda yapılırken allojenik hematopoetik kök hücre (HPKH) nakli hematolojik maligniteler başta olmak üzere kemikiliği yetmezliği, hemoglobino patiler, herediter metabolik hastalıklar ve primer immün yetmezlikler gibi pek çok malign olmayan hastalığın tedavisi için çözüm olarak kabul edilir. Ancak allojenik HPKH nakli öncesi alıcıya hazırlık amacı ile uygulanan kemo-radyoterapi rejimleri immün sistemi baskılayarak kötü greft fonksiyonu, greft versus host hastalığı (GVHH), hayatı tehdit eden enfeksiyonlar ve hastalık relapsları gibi pek çok komplikasyonu da beraberinde getirmektedir (1,2). Naklin başarısı engrafmanın ve immün rekonstitüsyon (İR)'un sağlanmasına bağlıdır. Donör HPKH verilmesini takiben immün sistem yeniden yapılanmaya başlar. Nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, monositler, dendritik hücreler, doku makrofajları, "natürel killer" (NK) hücreler ve kompleman sistemi doğal immüniteyi oluştururken B ve T lenfositler ve alt tipleri adaptif (kazanılmış) immüniteden sorumludur (3). Nakilden 20-30 gün sonra doğal immünite (önce monosit, sonra nötrofil, en son olarak da NK hücreleri) oluşurken adaptif immünitenin yapılanması 1-2 yıl kadar sürebilir (Tablo 1)(4). Nakil sonrası uzun süreli sağkalım, GVHH, enfeksiyonlar ve relapsa göre değişir ki bu durum da immün sistemin yeniden yapılanmasına ve takibine bağlıdır. Allojenik HPKH nakline göre otolog nakillerde İR daha hızlıdır. Nakil sonrası ilk 100 gün içinde CD4+ T hücresi sayısı 50/ul'nin üzerinde olmalıdır (5).

## İR'u etkileyen faktörler (Tablo 2,3)(1,3,6,7):

- Kök hücre kaynağı .Kemik iliği (Kİ), periferik kan (PK) veya kordon kanı (KK)
- HPKH tipi (T hücre azaltılmış vs.) ve hücre dozu
- Alıcının timik involüsyonu
- Hazırlama rejimleri
- GVHH
- CMV reaktivasyonu
- Alıcı ile donör arasındaki human lökosit antijen (HLA) uyumu (en önemli belirleyici faktör)

HLA tam uyumlu donörler HPKH nakli için altın standart kabul edilse de tek allel uyumsuzluğu olan donörler de aynı prognozu gösterirler. Tam uyumlu kardeş, akraba dışı tam uyumlu kişiler, bir haplotip uyumlu veya uyumsuz aile bireyleri allojenik HPKH nakli için donör olabilirler. Tam uyumlu olmayan HPKH naklinde alıcıya T hücre azaltılmış kök hücre verilmesi GVHH riskini azaltır ancak İR'u da geciktirir (Tablo 4) (5,8-10). Bae ve ark. İR'un, HPKH naklinden sonra gelişen enfeksiyon gibi komplikasyonları azalttığını rapor ettiler. Aynı çalışmada, total vücut ışınlaması (TVI) ve ATG verilmesinin CD3+ T hücre yapılanmasını geciktirdiği, yine KK naklinde de T hücre yapılanmasının geciktiği, kronik GVHH olması durumunda total lenfosit sayısı iyi olmasına rağmen nakil sonrası ilk 3 ayda CD19+ B hücre gelişiminin belirgin şekilde geciktiği belirtildi. Bu çalışmada akut GVHH ve CMV reaktivasyonunun İR'u etkilemediği kaydedildi (6). Yoshida ve ark. nakil sonrası uzun süre yaşayan-

**Tablo 1.** Allojenik HKHT sonrası İR((4)4

Hücreler	HKHT sonrası zaman aralığı
Nötrofil > 500/mm NK	PK: 14 gün, Kİ: 21 gün, KK: 30 gün 30-100 gün
T	100 gün
CD 19+ B	1-2 yıl

**Tablo 2.** Engrafman sağlayacak yeterli donör hücre volümü ve sayıları (7)

Greft kaynağı	Volüm	Total çekirdekli hücre	CD34+ kök hücre	T hücre
Kİ	10-20 ml	2-3x10 <sup>9</sup> /kg	2-3x10 <sup>6</sup> /kg	25x10 <sup>6</sup> /kg
PK	50-400 ml	9-10x10 <sup>9</sup> /kg	5-10x10 <sup>6</sup> /kg	27x10 <sup>6</sup> /kg
Median 7x 10 <sup>9</sup> /kg				
KK	80-160 ml	0.3x10 <sup>9</sup> /kg	Median 0.2x10 <sup>6</sup> /kg	4x10 <sup>6</sup> /kg

**Tablo 3.** HPKH kaynağına göre İR ve komplikasyonlar (3)

Komplikasyon	PK	Kİ	KK
A GVHH	++	+	+/-
Enfeksiyon	+	+	++
Viral reaktivasyon	++	++	+/-
Relaps	+/-	++	++

**Tablo 4.** Farklı HPKH nakillerinde zamana göre lenfositlerin gelişimi (1)

Hücre/L	NK	CD4+ T	CD8+ T	B
HKH tipi	1. Ay	3. Ay	3. Ay	3. Ay
MSD	-	220	645	33
MUD	253	198	447	43
Haplo	-	152	672	23
T azaltılmış	357	7	7	55
T içeren	183	127	181	64

larda relaps dışı mortaliteyi artıran ve hayat kalitesini azaltan sorunlardan birinin kronik GVHH olduğunu, böyle bir durumda da naif CD4+ T hücre sayılarının düşük olduğunu, hem KK hem de akraba dışı nakil yapılanlarda ise CD19+ B hücre sayılarının düşük olduğunu gösterdiler. Daha önce akut GVHH geçirilmesi, kök hücre kaynağı olarak PK kullanılması, HLA uyumsuzluğu, erkek alıcı için kadın donör ve alıcı yaşı kronik GVHH için risk faktörleri olarak kabul edilir (11). Akut GVHH gelişiminde donörün matür T hücresi etkili iken kronik GVHH da hem T hem de B hücrelerin etkili olduğu daha karmaşık bir immün reaksiyon söz konusudur. HLA uyumlu kardeş veya akraba dışı PK kök hücresi kullanılarak yapılan nakillerle kıyaslanınca KK naklinde T hücre yapılanmasının geciktiği, nakilden 6 ay

sonra CD8+ T hücre sayısının yüksek, CD4/CD8 oranının ve naif B hücre sayılarının ise düşük olduğu ancak B hücre azlığının önemli ölçüde olmadığı belirtilmektedir. TVI ile yapılan miyeloablative hazırlık rejimlerinin de uzun süreli olmasa da kemik iliği hücreliliğini azalttığı rapor edilmiştir. Bazı çalışmalarda akraba dışı transplantasyon ve kronik GVHH birlikte ise regülatör T hücre (Treg) sayıları da azalmış olarak saptanmıştır (12-16).

HPKH nakli yapılan hastalarda belli aralıklarla miks lenfosit kültürü, lenfosit alt grup analizi, serum antikor ölçümleri yapılarak İR'un takibi uygun olur. Gerekirse İR'u artırmak için IL-2,IL-7,IL-15 gibi sitokin tedavileri, NK/T veya Treg hücre infüzyonları, virüse özgü sitotoksik T hücreleri ve mezenkimal kök hücre infüzyonları yapılabilir (1,13,17).

## Kaynaklar

- Singh M,D'Silva SZ, Saxena A . Assessment of immune reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation. Cells of the Immune System 2019-intechopen.com.
- Mehta RS, Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. Virulence 2016;7:901-16.
- Ogonek J, Juric M, Ghimire S et al. Immune reconstitution allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Front Immunol 2016;7: 1-8.
- Kepenek EK When Does Immune Recovery Occur After Stem Cell Transplantation? J Pediatr Inf 2019;13:e97-e102
- Boelens JJ, Hosszu KK , Nierkens S.Immune Monitoring After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Toward Practical Guidelines and Standardization. Front Immunol 2020;8:454-60
- Bae KW, Kim BE, Koh KN et al. Factors influencing lymphocyte reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. Korean J Hematol 2012;47:44-52
- Bader p. Documentation of engraftment and chimerism after HSCT. in: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, eds. Haematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. The EBMT Hand Book Springer Open; 2019. p.143-8.
- Park M, Seo JJ. Role of HLA in hematopoietic stem cell transplantation.up to date. Bone Marrow Research 2012;2012:1-7.
- Ciurea SO,Cao K, Vina MF et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donorspecific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplantation 2018;53:521-534
- Fürst D, Neuchel C,Tsamadou C et al. HLA matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation Trans Med Hemotherapy 2019;46:326-336.
- Yoshida H, Koike M, Tada Y et al. Different immune reconstitution between cord blood and unrelated bone marrow transplantation with relation to chronic graft- versus- host disease.LJHOSCR 2020;14:1-10
- Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR et al. Age, Thymopoiesis, and CD4+ T-Lymphocyte Regeneration after Intensive Chemotherapy. N Engl J Med 1995;332:143-49.
- Konning D,Nierkens S, Bolenes JJ.Strategies before, during, and after hematopoietic cell transplantation to improve T-cell immune reconstitution.Blood 2016;128:2607-2615
- Wang YT, Kong Y, Song Y et al.Increased Type 1 Immune Response in the Bone Marrow Immune Microenvironment of Patients with Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:2285.
- Van den Brink, Uhrberg M, Jhan L et al. Selected biological issues affecting relapse after stem cell transplantation: role of T-cell impairment, NK cells and intrinsic tumor resistance. Bone Marrow Transplant 2018;53:949-959.
- Baumeister SH, Rambaldi B,Shapiro RM et al. Key Aspects of the Immunobiology of Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. Front Immunol 2020;11:1-26.
- SegewissR, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation:an update. Blood 2010;115:3861-68



# Lösemide Transplant Sonrası Relaps Yönetimi

Dr. Tunç FIŞGIN

Bahçelievler Medicalpark Hastanesi, İstanbul

Çocukluk Çağı lösemilerinde tedavi seçenekleri ve başarıları her geçen yıl gelişme göstermektedir. 1960'lı yıllarda akut lösemi olguları haftalar içinde kaybedilirken, 2020 yılında tedavi edilebilme ve normal yaşamlarına dönme oranları %80'lere ulaşmıştır. Bu başarıda yeni geliştirilen kemoteropatik ajanlar, kök hücre nakli, kan transfüzyonları, antibakteriyel/antifungal/antiviral ajanlar, gelişen çocuk yoğun bakım desteği, deneyimli ekiplerin hasta yönetimi ve destekleyici tüm hizmetlerin katkısı mevcuttur.

Tüm bu gelişmelere rağmen çocukluk çağı akut lösemilerin alt gruplarında oransal farklılıklar olmak ile birlikte (akut lenfoblastik lösemi, akut myeloid lösemi) %10-30 oranında kemoterapi ile remisyona girmeyen, remiyon sonrası rölaps geliştiren daha dirençli bir grup ana çözülmesi gereken sorunlardan biridir. Bu yazı da yüksek risk veya rölaps sonrası kök hücre nakli uygulanan ve nakil sonrası hastalığı tekrar gösteren hastalardaki tedavi seçeneklerini gözden geçirilmiştir.

Kök hücre nakli sonrası rölaps geliştiren hastalarda ilk hedef kemik iliğinde remiyon sağlayarak hastayı kalıcı remisyonda tutacak tedavilere ulaştırmaktır. Burada tedavi seçenekleri gözden geçirilecek olur ise yoğun kombine kemoterapiler, yeni nesil kemoterapatikler, immunoterapiler, kemoterapi ile birleştirilmiş immunoterapiler, hedefe yönelik tedaviler ile remiyonu sağlamak ve takiben kök hücre nakilleri ile uzun dönem remiyonu korumaktır.

1. Yüksek Doz Etoposid ve Siklofosamid tedavisi. Kombine kemoterapatik kullanımı halen seçeneklerden biri olarak değerlendirilmektedir. Etoposid (2.4 gr/m<sup>2</sup> 34 saatlik infüzyon, ilk 24 saat 1,6 gr/m<sup>2</sup> takiben 12 saatte 0.8 gr/m<sup>2</sup>) ve takiben 3 günlük siklofosamid (2 gr/m<sup>2</sup>, 3 gün, 2 saatlik infüzyon). Bu tedavi ile %20'lik iki yıl süren remiyon oranları bildirilmiştir (1).
2. Nelarabine. Lineage spesifik bir pürin analogu olan Nelerabin suda eriyen bir ön üründür. Hücre içinde d-araGTP birikerek sitotoksik etki meydana getirir. DNA sentezini bloke ederek özellikle T hücre malignansilerinde etkilidir. İlk tedavi ve rölaps lösemilerde etkili olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmektedir. Ancak nelerabin'in en önemli yan etkisi nörotoksisitedir. Faz-4 çok merkezli rölaps ve refrakter T hücreli akut lösemili çocuk ve genç yetişkinlerde kullanımında %40 oranında remiyon bildirilmiştir. Bu çalışmada da santral ve periferik nöropati en önemli yan etki olarak tanımlanmıştır (2).
3. Cloforabin. İkinci kuşak nükleozid analogları gurubunda olan hibrid bir molekül olan Cloforabin, Ribonükleotid redüktaz inhibitörüdür. Yapısı nedeni ile toksisitesi fludarabin'den daha azdır. Siklofosamid ve etoposid ile kombine veya 52 mg/m<sup>2</sup> dozunda tekli olarak da kullanılmıştır. Uygulanmasında, hepatotoksisite açısından dikkatle takip edilmelidir (3-4).
4. Venetoklax. Oral yoldan kullanılabilen selektif BCL-2 inhibitörüdür. Apoptozu indükler. Tek başına veya hipometile edici ajan olan azacitidin ile birlikte kullanımında, rölaps veya refrakter myeloid lösemilerde, lösemik kök hücrelerdeki oksidatif fosforilasyonu seçici olarak inhibe ettiği ve enerji metabolizmasının durdurulması ile hücre ölümü geliştirdiği gösterilmiştir (5-7). AML ve MDS'li çocuk olgularda ümit veren sonuçlar tanımlanmıştır.



5. Kimerik antijen reseptör – T hücre, (CAR-T Hücre) antijen tanıyan ve T hücre aktivasyon bölgesi taşıyan yapay bir füzyon proteini barındıran, genetik olarak modifiye edilmiş T lenfositir. Antijen tanıyan bölge kanser hücresinin antijenine karşı tek zincirli bir scFv antikordur. Birinci nesilde kimerik antijen reseptörler CD3 zeta aracılığı ile bunu gerçekleştirirken, 4. Kuşakta birden fazla kostimülatör, sitokin üretim artımı ve sitolitik etkiyi arttıran eklemeler yapılmıştır. İlk kez FDA tarafında ruhsatlı 2017 yılında B hücreli lösemi tedavisinde ruhsatlandırılmış ve bugüne kadar hızla artan sayıda başarılı kullanımlar bildirilmiştir. CAR-T hücre eldesinde öncelikle kişinin kendi T hücreleri aferez cihazı ile ayrıştırılmakta, antikör kaplı boncuklar ile ayrıştırılan T hücreler aktive edilmektedir. Aktive hücreler lentivirüs, retrovirüs veya vektör aracılığı ile kimerik antijen reseptör yapısını kodlayan yapı transfekte edilmekte ve bu hücreler çoğaltılmaktadır. Fludarabin siklofosfamid içeren kemoterapitik ajanlar uygulandıktan sonra ortamda sitokinlerin yoğunluğu artmakta ve CAR-T hücre infizyonu verilerek etkinlik artırılmaktadır. Hedef hücrenin  $1-5 \times 10^8$ /kg arasında olduğu düşünülmektedir. Verilen hücreler tümör hücrelerini hızla lizise uğratmakta ve remisyon sağlayabilmektedir. Genellikle dolaşımdaki hücre sayısı ilk ay azalmak ile birlikte 1 yıla kadar dolaşımda kalabildiği gösterilmiştir. Tedavide en sık ve en ciddi yan etki sitokin salınım sendromudur. Bu tabloda IL-6 antagonisti olan Tosilizumab ve steroid kullanımı önerilmektedir. Remisyon oranları 1 yıl süre ile %70'lere kadar bildirilmek ile birlikte tedavi temelinde dolaşımdaki hücrelerin öldürülmesi esasına dayanmaktadır (8-10). Bu nedenle bu tedaviler genellikle köprü tedavisi olarak düşünülmekte ve remisyon sağlanan hastalarda kök hücre nakli tedaviye eklenmektedir. Diğer tedaviler eklenmeksizin uzun süreli remisyonun korunması zor görünmektedir.
6. Blinatumomab, relaps / refrakter B-öncül ALL hastaları tedavi etmek için belirtilen bir anti-CD3 / CD19 bispesifik T-hücreli angaje (BiTE®) antikör yapısıdır. Aynı anda iki proteine bağlanıp üzerinde 2 monoklonal antikör taşımaktadır. T hücreler üzerindeki CD3 ve B hücreleri üzerindeki CD19'u tanıyan bispesifik bir monoklonal antikordur. Monoklonal tedavilerde etki 3 ayrı yoldan gerçekleşmektedir. Öncelikle tümör hücresinin doğrudan lizise uğratılması, sitokin salınımı ile etkini güçlendirilmesi ve sitotoksik ilacı tümör hücresine bağlanması ana mekanizmalarıdır. CD 19 pozitif relaps ya da rekrekter ALL'li olgularda 28 günlük uzun infizyon ile verilen bu tedavide önemli oranlarda etkinlik bildirilmiştir. Ülkemizden 11 merkezden 36 çocuk olguda Blinatumomab tedavisi kullanılmış, %53 olguda (n= 19/36) remisyon sağlanarak kök hücre nakli uygulanmış ve bunların % 63'ü nakil sonrası remisyonunda değerlendirilmiştir (11). Özellikle blast oranının %25'in altında tedaviye başlanan olgularda, başarı oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Avustralya'dan bildirilen çok merkezli pediatrik Blinatumomab deneyiminde 2 yıllık tüm yaşamda kalım oranı % 63 olarak tanımlanmıştır (12). Tedavinin 28 günlük uzun süreli infizyon olması, pahalı bir tedavi olması ve hücre ölümüne bağlı sitokin fırtınası sendromu Blinatumomab tedavisinin zor yönlerini oluşturmaktadır.
7. Azasitidin, Decitabine. Pirimidin nükleozid analogu olan Azasitidin DNA metiltransferaz aktivitesini azaltarak yeni sentezlenen DNA'nın metilasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. MDS ve AML tanılı hastalarda blast hücre oranını ve transfüzyon ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir. Decitabine (5-aza-2'-deoxycytidine) bir diğer sitozin nükleozid analogudur. DNA metiltransferaza irreversibl kovalan bağ ile bağlanarak DNA sentezini bloke eder. Malign hücrelerde sessiz genlerin reaktivasyonu ve hipometilasyonu ile DNA hipometilasyonuna yol açar. Phillips CL ve arkadaşları refrakter ve relaps AML/MDS olgularında düşük doz 3 blok decitabin tedavisi ile %40'a varan remisyon oranları bildirmişlerdir (13).
8. İkinci Kök Hücre Nakilleri. Akut Lenfoblastik Lösemi ve Akut Myeloid Lösemi olgularda kök hücre nakli sonrası gelişen relapsların tedavisinde kemoterapi, immünoterapi, hedefe yönelik tedaviler ile remisyon sağlanması durumunda devam tedavisi olarak kök hücre nakli tercih edilmektedir. Ancak çocukta bu yaklaşımın uzun dönem sonuçları halen tartışılmaktadır. Ülkemizden Hazar ve arkadaşlarının yaptığı total 51 olgu içeren çok merkezli çözümlü olguları içeren çalışmada, genel sağ kalım hızları 1. ve 3. yıllarda ALL için %37 ve %22.4, AML için %52.1 ve %33.8 (p=0.231) olarak bulunurken, lösemisiz sağ kalım hızları 1. ve 3. yıllarda ALL için AML için %43.2±11.9 ve %30.9±11.3 (p=0.437) olarak bildirilmiştir. İlk alloHKHN sonrası nükseden akut lösemili çocuk olgularda, özellikle nüks sonrası kurtarma tedavileri ile tam remisyon elde edildiğinde ve 2. nakil sırasında performans skorunun çok iyi olduğu durumlarda, myeloablative hazırlama rejimi sonrasında 2. naklin yapılması, bu hasta grubu için yararlı bir tedavi yaklaşımı olarak bildirilmiştir.

#### Kaynaklar

1. Carceller F et al. High-dose etoposide and cyclophosphamide in adults and children with primary refractory and multiply relapsed acute leukaemias: The Royal Marsden experience. *Leuk Res.* 2019 Oct;85:106217. doi: 10.1016/j.leukres.2019.106217. Epub 2019 Aug 13.
2. Zwaan MC et al. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study. *Br J Haematol* 2017 Oct;179(2):284-293
3. Choi JY et al. Effectiveness and Safety of Clofarabine Monotherapy or Combination Treatment in Relapsed/Refractory Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pragmatic, Non-interventional Study in Korea. *Cancer Res Treat.* 2021 Jan 4. doi: 10.4143/crt.2020.289
4. Lu A et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of clofarabine in Chinese pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia: a phase II, multi-center study. *Blood Cancer J.* 2016 Feb 26;6(2):e400. doi: 10.1038/bcj.2016.8.
5. Pollyea, D. A. et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia. *Nat. Med.* 24, 1859–1866 (2018).
6. Joshi M et al. Salvage use of venetoclax-based therapy for relapsed AML post allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Cancer Journal* volume 11: 49 (2021)
7. Winters AC et al. Single-center pediatric experience with venetoclax and azacitidine as treatment for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2020 Oct;67(10):e28398
8. Sahin DG et al. Kimerik Antijen Reseptör T Hücre Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Intern Med.* 2019;4(3):139-46
9. Perez-Amill L et al. CAR-T cell therapy: a door is open to find innumerable possibilities of treatments for cancer patients. *Turk J Haematol.* 2018;35(4):217-28.
10. Maude SL, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med.* 2018;378 (5):439-48
11. Güneş AM et al. Relaps/Refrakter Prekürsör B-Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Blinatumomab Tedavisi Sonuçları: Türkiye Verisi. 7. Ulusal Pediatrik Hematoloji Sempozyumu, SB31. 13 – 14 Kasım 2020
12. Sutton R et al. Outcomes for Australian children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia treated with blinatumomab. *ediatr Blood Cancer.* 2021;e28922
13. Phillips CL et al. Low dose decitabine in very high risk relapsed or refractory acute myeloid leukaemia in children and young adults. *British Journal of Haematology*, 2013, 161, 406–410.
14. Hazar V ve ark. NAKİL SONRASI NÜKSEDEN AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA İKİNCİ NAKİL SONUÇLARI.. 11. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücresel Tedaviler Kongresi 01-03 Mart 2019, Antalya. SS 10

# Mantle Hücreli Lenfomada Otolog Nakil 1. Sıra

Dr. Elif BİRTAŞ ATEŞOĞLU

Koç Üniversitesi, İstanbul

**B**atı toplumlarında tüm lenfomaların %6-9'unu oluşturmaktadır ve yıllık görülme sıklığı 1-2/100,000'dir. Erkeklerde 3:1 oranla kadınlardan daha sık görülmektedir. Mantle hücreli lenfoma (MHL) birçok hastada agresif seyir gösteren bir lenfoma tipidir. Tanı konduğunda hastaların çoğunluğu ileri evrededir ve tedavi gereksinimleri vardır.

Blastoid ve pleomorfik varyantları daha agresif bir seyir göstermektedir. Dört bağımsız prognostik faktör (yaş, ECOG, LDH, lökosit sayısı) üzerinden hesaplanan MHL prognostik indeksi (MIPI) hastaları 3 prognostik gruba ayırmaktadır. Ki67 proliferasyon indeksi sağkalım için önemli bir öngörücü faktör olduğu ortaya konmuş ve Ki67 %30 sınır değeri ile MIPI'nin birlikte değerlendirilmesi sonucunda MIPI-c prognostik sınıflaması ortaya çıkmıştır ve MIPI'den daha başarılı bir şekilde MHL hastalarını 4 prognostik gruba ayırabilmektedir. Ayrıca, 17p13 lokusunda bulunan TP53 geni mutasyonlarının çok önemli bir prognostik belirteç olduğu ve kısa sağkalımla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.

## Tedavi

Mantle hücreli lenfoma genellikle agresif gidişatlı olsa bile bir grup hastada indolen seyir görülebilir. Lösemik nodal tutulum göstermeyen sadece kemik iliği tutulumu ve splenomegalisi olan hastalar dışında düşük tümör yükü olan ve Ki-67 proliferasyon indeksi <%10 olan hastalarda indolen seyir gözlenir ve bu hastalar bekle-gör yöntemiyle izlenebilir.

Tedavi ihtiyacı olan MHL hastaları için standart bir birinci basamak tedavisi yoktur. Tedavi risk faktörleri ve yakınmalar gözetilerek bireyselleştirilmelidir. Relaps MHL'nin kötü prognozu nedeniyle birinci basamak tedavinin başarısını artırmak üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. İndüksiyon tedavisinde yüksek doz Sitozin Arabinozid (Ara-C) içeren bir rejimin dahil edilmesinin progresyonsuz sağkalımı (PFS) ve tüm sağkalımı (OS) arttırdığına dair birçok çalışma vardır ve şu an için standart kabul edilmektedir. İndüksiyon rejimi olarak alterne RCHOP/RDHAP, NORDIC rejimi, R-DHAP tedavileri kullanılabilecek rejimlerdir.

İndüksiyon sonrası ilk tam remisyonda bu hastalara Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN) ile konsolidasyon uygulanmaktadır. Bu stratejinin temeli daha çok retrospektif dataya ve tek bir randomize çalışmaya dayanmaktadır. Bu randomize çalışma Rituksimab öncesi dönemde yapılmış ve OKHN ile Interferon idamesi karşılaştırılmış ve OKHN ile PFS'de artış olduğu gözlenmiştir. Prospektif çalışma olmamasına rağmen, 2 geniş retrospektif analiz ilk tam remisyonda OKHN ile konsolidasyonun önemini ortaya koymaktadır. Kuzey Amerika'dan yapılan 1000'den fazla hastanın verilerinin analiz edildiği retrospektif çalışmada hastaların %64'üne ilk tam remisyonda OKHN uygulanmış ve OKHN'in artmış PFS ve OS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Amerika Ulusal Kanseri Veritabanı verilerinden yapılan başka bir analiz de OKHN yapılan hastalarda tüm sağkalımın daha yüksek olduğu göstermiştir.

Faz III LyMa çalışması OKHN sonrası Rituksimab idamesinin hem PFS, hem de OS arttırdığını kanıtlamıştır. Transplanta uygun yeni tanı MHL hastalarında yüksek doz Ara-C içeren bir

indüksiyon rejimi sonrası OKHN ve sonrasında Rituksimab idamesi standart olarak birçok merkezde uygulanmaktadır.

Birinci basamak tedavide OKHN konsolidasyonu olmaksızın R-Hyper-CVAD rejimi ile 3 yıllık sağkalım %82 ve medyan sağkalım 10 yıl olarak bildirilse de bu tedavinin yüksek toksisitesinin olduğu unutulmamalıdır. 10 yılda %6,2 oranında myelodisplastik sendrom/ akut myeloid lösemi gelişme oranı bildirilmiştir.

Öte yandan, birinci tam remisyonda OKHN konsolidasyonundan fayda görmeyen MHL hastaları da mevcuttur. Hastaların R-CHOP ya da alterne RCHOP/R-DHAP tedavisi sonrası OKHN destekli yüksek doz tedavi (YDT) aldığı European MCL Younger çalışmasında

hem CDKN2A hem de TP53 delesyonu olan hastaların medyan sağkalımı yalnızca 1,8 yıl iken sadece 1 delesyonu olan hastaların medyan sağkalımı 4,3 ve 5,1 yıl ve delesyonu olmayan hastaların medyan sağkalımı 7 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların yüksek doz Sitarabin ve Rituksimab içeren kemo-terapi sonrası OKHN destekli YDT aldığı Nordic MCL2 ve MCL3 çalışmasında da TP53 mutasyonu olan hastaların medyan sağkalımı 1,8 yıl olarak bulunurken, TP53 mutasyonu olmayan hastaların medyan sağkalımı 12,7 yıl olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde, European MCL Younger çalışmasında blastoid histolojiye sahip hastaların 5 yıllık sağkalımı %38 iken blastoid histolojiye sahip olmayan hastaların 5 yıllık sağkalımı %75 olarak bulunmuştur.

#### Kaynaklar

1. Guy D, Kahl BS. Initial and Consolidation Therapy for Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020; 34(5): 861-870.
2. Diamond B, Kumar A. Mantle Cell Lymphoma: Current and Emerging Treatment Strategies and Unanswered Questions. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019; 33(4): 613-626.
3. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol.* 2019; 94(6): 710-725.
4. Gerson JN, Barta SK. Mantle Cell Lymphoma: Which Patients Should We Transplant? *Curr Hematol Malig Rep.* 2019; 14(4): 239-246.

# COVID 19 ve Kök Hücre Nakli

Tuğba ŞEN

Ankara Üniversitesi, Ankara

**Y**eni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19), ilk olarak Çin'in Wuhan Eyaleti'nde Aralık ayının sonlarında solunum yolu belirtileri (ateş, öksürük, nefes darlığı) gelişen bir grup hastada yapılan araştırmalar sonucunda 13 Ocak 2020'de tanımlanan bir virüstür. Solunum ve yakın temas yoluyla yüksek bulaştırmaya sahip virüsün genç bireylerde sıklıkla semptomla yol açmadan kendini sınırladığı, ancak özellikle yaşlı ve eşlik eden kronik hastalığı olan bireylerde ortalama 5 gün (2-14 gün) inkübasyon dönemi ardından hızla akut solunum yetmezliği sendromuna ilerleyebilen bir tür pnömoneye sebep olduğu gözlenmiştir. İlk olguların ardından olgu sayısının küresel ölçekte hızla artması özellikle solunum desteği gerektiren olguların öngörülemez şekilde artması, birçok ülkenin sağlık sisteminin ortaya çıkan ani talebi karşılayamamasına yol açması, hastalıkla ilişkili mortalitenin artması ile birlikte yeni tip koronavirüs hastalığı (COVID -19) Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 mart 2020 tarihinde pandemi olarak ilan edilmiştir.

Pandemi döneminde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) dışında Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC), Dünya Kemik İliği Vericileri Birliği (WMDA), Dünya Kemik İliği Nakli Birliği (WBMT), Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği (EBMT), Hücre Tedavi Vakfı (FACT), Avrupa Hastalık önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC), Avrupa Halk Sağlığı Birliği (EUPHA) ve kan donörleri konusunda Amerikan Kan Bankacıları Birliği (AABB) önermelerini paylaşmışlardır. Bugüne kadar T.C Sağlık Bakanlığı'nın COVID-19 (SARS-CoV2 enfeksiyonu) rehberleri, hasta ve çalışan için geliştirilmiş tanı ve tedavi algoritmaları sağlık çalışanları için çok yararlı kaynaklardır. Bu ulusal rehberler ve Türk Hematoloji Derneği önerileri immünyüpresif ve nötropenik hastaların yatan ve ayakta yönetimi ile kan, organ, doku ve hematopoetik kök hücre vericilerinde izlenmesi gereken yol konusunda bilgi vermektedir.

Pandemi ile birlikte hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) merkezleri olarak hastaların değerlendirilmesi, donörlerin seçimi ve uygunluğu, akraba dışı donör seçimi için donör (bağışçı) merkezleri (TRIS ve TRAN), Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi (TÜRKÖK) ile iletişim ve işbirliği, HKH'nin toplanması / elde edilmesi, (aferez ve kemik iliği), aferez üniteleri kemik iliği bankalarının donör seçimi, donör değerlendirme, donör kemik iliği veya kan kök hücresi toplanması, test edilmesi, korunması, işlenmesi, dağıtımı, tedavi amacıyla hastaya uygulanması ve hasta/ donör takibi süreçlerinde COVID-19 pandemisine özel düzenlemeler gerekli düzenlemeler yapmak gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle tüm merkezlerin öncelikle koşullarına uygun olarak alt yapı planlarını düzenlemeleri ve acil eylem planı oluşturmaları, sağlık çalışanı, hasta ve donörlerin eğitimi, aynı zamanda yasal sorumlulukları içerisinde bulunmaktadır. Enfeksiyon Kontrol Komitesi nakil merkezleri ile multidisipliner bir çalışma yürütmekten, virüs ile ilgili alınması gereken koruyucu önlemler konusunda eğitimler düzenlemekten ve şüpheli olgular için Sağlık Bakanlığı önerileri doğrultusunda hareket etmektir sorumludur.

Pandemi dönemine uyumda HKHN merkezinde yapılması gerekli alt yapı düzenlemelerini şu şekilde sıralayabiliriz;

- Ünitelerde solunum yolu enfeksiyonu açısından izolasyon odaları bulunmalıdır. İzolasyon odaları HEPA filtreli ve negatif basınç ayarlı (en az -2 Atm basınç) olmalıdır. Bu odada yatan ve COVID-19 enfeksiyonu şüphesi bulunan hastaların yoğun bakım ihtiyacı olması durumunda, Yoğun Bakım Ünitelerinde de negatif basınçlı ayrı bir alanda takip edilmeleri gerekir. Bu alanlarda ortaya çıkabilecek yükünlükten dolayı, klinik üniteye bulunan negatif basınçlı odalardan birisi mekanik solunum desteği yapılabilecek yoğun bakım ünitesine dönüştürülebilir olmalıdır. Bu odaların basınç ayarları ve hava kalitesi ölçümleri kontrol edilmelidir (doğrulanmalıdır). Klinik veya yoğun bakım ünitesinde negatif basınçlı izolasyon odaları bulunmayan nakil merkezleri diğer hastalar ve çalışan personelin sağlığını tehlikeye atmamak için nakil aktivitelerini erteleme yolunu seçmeli, veya bu süre içerisinde acil hastalarını izolasyon odası olan bir merkeze yönlendirmelidir.
- Klinik ünitelerde hasta odalarında temizlik faaliyetleri sıklaştırılmalı, yüzeylerin deterjanlı su ile yıkanma ve silinme faaliyetleri sıklaştırılmalıdır.
- Atıklar diğer alanlara geçmeden ve başkaları ile temas etmeden bir kılıf içerisinde klinik üniteye uzaklaştırılmalıdır.
- Şüpheli hastalar ile temas etme ihtimali bulunan tüm cihazlar ve materyaller karantina odasında temizlendikten sonra klinik üniteye kabul edilmelidir.
- Kemik iliği nakli ya da kök hücre toplama amaçlı klinik üniteye yatması gereken hasta veya donörlerin acil servis veya poliklinikten klinik üniteye ulaşım yolu diğer hasta veya hasta yakınlarından bulunduğu alanlar ve asansörlerden ayrılmalıdır.
- Üniteler arası hasta taşıma işlemi sırasında hastaya cerrahi maske takılmalı, taşıyan personeli ise başta N95 maskesi olmak üzere diğer kişisel koruyucu önlemleri alması sağlanmalıdır. Hastada COVID-19 enfeksiyonu mevcut ise hasta taşımada görevli tıbbi personel T.C.S.B önerilerine uygun olarak hareket etmelidir.

- Kemik iliği nakli merkezleri klinik ünitelerde dışarıdan gelen cihaz ve materyaller için bir karantina odası oluşturmalıdır.
- Üniteye enfeksiyon ikaz işaretlerinin doğru uygulanması sağlanmalıdır.
- Klinik üniteye yapılan tüm önleyici faaliyetler için bir enfeksiyon uzmanının desteği alınmalıdır.

#### **Pandemi Sürecinde HKHN Adaylarının Seçimi ve Hazırlığı**

Diğer tüm tedavi ve tıbbi girişimlerde olduğu gibi pandemi döneminde de nakil için karar verme aşamasında kar/zarar değerlendirmesi önemli yer tutmaktadır. Ön veriler COVID -19 hastalığının hem otolog hem de allojenik hastalarında yaklaşık %30 mortalite ile sonuçlandığını göstermektedir. Bu yüksek mortalite riskine karşın nakil gibi önemli bir tedavinin geciktirilmesinin olumsuz sonuçları olabileceği açıktır. Öncelikle hastalarda risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Zorlayıcı bir neden yoksa; multiple myeloma, düşük dereceli lenfomalar (foliküler lenfoma, mantle hücreli lenfoma vs), solid tümörler (germ hücreli tümörler vs.) ve otoimmün hastalıklar (multiple skleroz, skleroderma vs) için planlanan otolog nakiller ertelenmelidir. Agresif Lenfomalar (diffüz büyük b hücreli lenfoma vs) için yapılan nakil planları sürdürülmelidir. Ayrıca eşlik eden şiddetli kalp ve akciğer hastalığı olan nakil adayları da erteleme için değerlendirilmelidir.

Genel hatlarıyla COVID-19 pandemisi döneminde yapılacak nakiller 3 grupta sınıflandırılabilir:

1. Acil olmayan nakiller: COVID -19 pandemisi süresince transplantın 3 aydan fazla geciktirilebileceği hastalıklar olarak değerlendirilebilir. Bu grupta myeloproliferatif neoplazmlar (myelofibrozis, ronik myeloid lösemi), kronik lenfositik lösemi, indolen lenfomalar, orak hücreli anemi ve immün yetmezlik sendromları yer almaktadır.
2. kısmi acil nakiller; transplant için beklerken alternatif tedavilerle transplantın 1-3 ay geciktirilebileceği hastalıklar olarak değerlendirilmelidir. Myelodisplastik sendromlu hastalar bu grupta yer almaktadır.

3. Acil nakiller; transplantın geciktirilmesinin hasta zararına olacağı nakillerdir. Akut lösemiler, aplastik anemi hastaları, allojenik kök hücre nakli planlı relaps ve refrakter agresif lenfoma ve Hodgkin lenfoma hastaları bu grupta değerlendirilmelidir.

TCSB Rehberleri toplumda COVID-19 bulaşının devam ettiği sürece malign olmayan hastalar için planlanan acil olmayan nakiller ertelenebilir. COVID-19 için ciddi riskin olmadığı aşamalı olarak normale dönme sürecinde ise bu hastalarda bulaş açısından dikkatli olmak gerekir.

- Hazırlama öncesi tüm hastalar üst solunum yolu semptomları olup olmadığına bakılmaksızın SARS-CoV-2 için test edilmeli ve sonuç negatif olmalıdır.
- Toplumda COVID-19 sıklığının yüksek olduğu düşünülüyor ise, tüm alıcılar en az 24 saat ara ile 2 PCR testi ile taranmalıdır. Örnekler, hazırlama rejimine başlanmasından en az 2 gün önce alınmalıdır. Toplumda COVID-19 sıklığı yüksek ise, hastalığın durumuna göre, nakil aktivitesinin tam ya da uzun süre ertelenmesi düşünülmelidir.
- COVID-19 tanısı almış nakil adaylarında hastalık ve tedavide gecikmenin riski hasta bazında değerlendirilmelidir. COVID-19 tanısı almış düşük riskli malign hastalığı olan nakil alıcılarının kök hücre tedavileri, iyileştikten en az 3 ay sonra yapılabilir. Altta yatan hastalığın ilerleme riski nedeni ile bu her zaman mümkün olmayabilir. Kök hücre tedavisi için PCR testinin negatif olması gerekir. Yüksek riskli malign hastalığı olan hastalarda kök hücre tedavileri, hasta asemptomatik olunca ve en az 24 saat ara ile 2 PCR testi ile negatif sonuç elde edilince enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı ve hematoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek nakil en az 14 gün ertelenmelidir.
- Kök hücre alıcısı/transplant adayı COVID-19 ile enfekte olmuş bir hastaya temas etmiş ise, nakil işlemi sona erdikten sonra en az 14 gün ve tercihen 21 gün sonrasına kadar ertelenmelidir. Hastalar enfeksiyon gelişimi yönünden yakından izlenmeli, en az 24 saat ara ile 2 PCR testi ile negatif sonuç alındıktan sonra nakil sürecine başlanmalıdır.



#### Allojenik HKH Donörlerinin Uygunluğu ve Seçimi

Pandemi süresince donörün enfekte olması, kök hücre toplanılacak merkezde çok sayıda COVID-19 hastası olması dolayısıyla merkezin toplamaya uygun olmaması, şehirlerarası yada ülkelerarası donör ya da kök hücre transferinde sorun yaşanması gibi çok sayıda problem allojenik kök hücre naklinin iyi organize edilmiş olmasını gerektirmektedir. Tüm bu sebeplerden dolayı hazırlama rejimine başlamadan önce kök hücre ürününün elde edilmiş ve dondurulmuş olması önerilmektedir. Eğer bu mümkün değilse yedek bir donörün muhakkak planlanmış ve hazırlanmış olması gereklidir. Pandemi döneminde kök hücrenin kemik iliğinden değil de periferik kandan toplanması önerilmektedir.

WMDA'nın ve Sağlık Bakanlığı COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri tavsiyelerine uyulması önerilmektedir:

- COVID-19 tanısı konulursa donörden kök hücre toplanılmaması önerilmektedir. Bu konuda hasta bazında karar verilmelidir. Önerilen donörden kök hücre toplanmasının 3 ay ertelenmesidir.
- Eğer donörün COVID-19 hastası ile teması varsa; donasyonun en az 28 gün sonraya ertelenmesi uygun olacaktır. Enfeksiyon semptomları açısından donörün takibi yapılmalıdır. Eğer hastanın nakli acilse, donör semptomsuzsa ve SARS-CoV-2 testi negatifse ve başka uygun bir donör yoksa daha erken kök hücre toplama risk değerlendirmesine göre yapılabilir. Hasta/donör uygunluğu için bulaş riski yüksek bölge, şüpheli hasta teması, yaş ve komorbid durum, hastalık riski ve son temas zamanı dikkate alınarak risk durum değerlendirmesi yapılmalıdır
- Donör donasyonundan 28 gün öncesinden (tercihen 21 gün öncesinden) itibaren donörün semptomsuz olduğundan emin olunmalıdır.
- COVID-19 enfeksiyonu yönünden riskli bölgelerde bulunan, yakın hasta teması öyküsü veya hastalık belirtileri olan tüm nakil hastalarına ve 3 ay içerisinde hastalık belirtileri olan donörlere PCR ile COVID-19 testi yapılmalıdır.

Mobilizasyon öncesi donöre COVID-19 testi yapılması önerilmektedir. Bunun donör inkübasyon döneminde ise GCSF verilerek enfeksiyon komplikasyon riskini arttırmamak gibi bir kazancı olacaktır.

#### Otolog Hastalar için HKH Mobilizasyonu

Pandemi sürecinde nakil planlanmayan hastalardan kök hücre mobilizasyonu ve toplama işlemleri de ertelenmelidir. Ancak daratumumab ve/veya lenalidomid tabanlı tedavi alan mm hastalarında kök hücre mobilizasyonu başarısı düşük olabileceğinden nakil yapılmaksızın kök hücre toplanması yapılabilir. Bu durumlarda siklofosfamid kullanımı yerine GCSF ile mobilizasyon yapılmalıdır. Diğer öneriler allojenik kök hücre toplanması ile aynıdır.

SARS-CoV ve MERS-CoV kanda tespit edilebilenler de transfüzyon ya da hücre tedavisi yoluyla hastalık bulaşı bildirilmemiştir. SARS-CoV2 RNA'sı hastalık düzeldikten ve viremi kaybolduktan sonra nazofarinks örneklerinde sebat edebilmektedir. Bu durum kan ürünleriyle bulaş riskini arttırmamakla birlikte hastayla yakın temas olanlarda bulaş riski mevcuttur. COVID-19 pozitif hastada otolog kök hücre nakli durumunda alıcı kendi hücrelerine maruz kalacağından herhangi bir sorun olmayacağı düşünülebilir; ancak hastalığı geçirenlerde yeniden enfeksiyon riski olduğu bildirildiğinden ve küçükle olsa aktif COVID-19 tanısı olan hastalardan kök hücre toplanması, allojenik vericilerde olduğu gibi 3 ay ertelenmeli (WMDA görüşü) veya semptomlar düzeldikten en az 28 gün sonrasında toplanmalıdır. (EBMT görüşü)

#### HKH Ürününün Güvenliği

Kesin kanıtlar gösterilmemiş olsa da kök hücre ürünlerinin COVID-19 enfeksiyonlarından etkilenebileceği dikkate alınmalıdır. Akraba dışı donörlerin tümünde PCR testi yapılamayabileceği dikkate alınarak, getirilen ürünün potansiyel enfekte ürün olarak kabul edilmesi ve karantinaya alınması, donörün PCR sonucu negatif olduğu konfirme edilinceye kadar en az 28 gün olmak üzere ürün karantina da saklanmalıdır. Negatif test sonucu teyid edilemeyen ürünlerde, donörün iyi olduğu anlaşılınca ya kadar karantinada saklama süresi en az 28 gün olmalıdır. Bunun için NMDP tüm

akraba dışı ürünlerin dondurulmasını tavsiye etmektedir. Salgın döneminde akraba dışı kök hücre ürününde dondurma işlemi yapılması için mümkünse periferik kan kök hücreleri talep edilmelidir.

Yurt içinde yaşayan bir donörden TÜRKÖK aracılığı ile kök hücre ürünü toplandıktan sonra donörler en az 14 gün süre ile COVID-19 belirtileri bakımından takip edilmelidir. Eğer donörde şüpheli enfeksiyon bulguları saptanırsa, mümkünse test yaptırılarak tanı doğrulanmalıdır. Bu süre içerisinde merkezler ürünü dondurarak saklamalıdır.

Yurt dışından ya da yurt içinden TÜRKÖK aracılığı ile akraba dışı bir donörden getirilen kök hücre ürünüyle ilgili olarak donörde COVID-19 PCR pozitifliği saptanırsa, kullanılmamış olan HKHN hücre ürün için imha veya acil medikal ihtiyaç işlemlerinden birisine karar verilmelidir. Kök hücre ürününün enfekte olduğu teyit edilirse, hastanın altta yatan malin hastalığının hastalık yükü ve ciddiyetine göre acil medikal ihtiyaç yolu tercih edilebilir. Enfekte ürün infüzyonu'nun olası riskleri hasta, hastanın 1. derecede yakınları, hastayı takip eden nakil doktorlarına yeniden anlatılarak acil medikal ihtiyaç için yeniden bilgilendirme yapılarak ikinci defa onam alınmalıdır. Bu durumda acil medikal ihtiyaç için konsey kararı alınarak. TC. Sağlık Bakanlığı Doku, Organ ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığına bildirim yapılmalıdır. Hücre infüzyonundan sonra hastanın durumu COVID-19 enfeksiyonu yönünden yakın takip edilmelidir. Hasta potansiyel enfekte hasta olarak değerlendirilerek prosedürlere uygun şekilde takip edilmelidir.

#### HKH Nakil Ünitesine Yatış Ve Nakil Süreci

- Her hastaya ve refakatçisine yatış öncesinde verilen eğitimin içerisine; pandemi döneminde almaları gerekli önlemler ve süreç hakkında bilgilendirici bir eğitimin eklenmesi ya da bilgileri içeren bir belge paylaşılması uygun olacaktır. Bu bilgilendirme içerisinde, el hijyeninin önemi ve sosyal mesafenin önemi, maske kullanımının önemi mutlaka yer almalıdır.
- Hastalara seyahat etmemeleri gerekliliği; ama seyahat edeceklerse toplu

taşıma yerine bireysel araçlarını kullanmaları yönünde telkin edilmelidir.

- Hasta ve refakatçisinin nakil ünitesine yatıştan önce 15 gün süre ile ev karantinası uygulamaları önerilmelidir.
- Nakil ünitelerine ziyaretçi alınmamalıdır.
- Refakatçi değişimi gerekmedikçe yapılmamalıdır. Yapılması gerekiyorsa yatış esnasında olduğu gibi ev karantinasına uyulmalı, semptomu olmamalı ve COVID-19 testi negatif olmalıdır.
- Nakil öncesi tüm hastalarda ayrıntılı hikaye ve fizik muayene, risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Her gün hasta ve refakatçisinin COVID-19 semptom sorgulanması yapılmalıdır. Tek semptom dahi olsa mutlaka şüpheli olgu olarak izolasyon uygulanmalı ve COVID-19 testi gönderilmelidir. Solunum semptomu olup olmadığına bakılmadan tüm hastalara hazırlık rejimine başlamadan önce COVID-19 PCR testi yapılmalıdır. En az 24 saat arayla iki test yapılmalı, bu testler hazırlık rejimi başlangıcından en az 2 gün önce alınmalıdır.

Eğer nakil ünitesinde yatan hastada COVID-19 tanısı konursa; pozitif basınçlı odadan hemen çıkarılmalı ya da pozitif basınçlı odadan hastalarının olmadığı bir servise nakledilmelidir. Hastanın oksijen ihtiyacı yakın olarak takip edilmeli ve gerekirse akciğer bilgisayarlı tomografisi tekrarlanmamalıdır. Hastada rutin bronkoalveolar lavajdan virüsün ortama saçılımını artırarak sağlık çalışanlarının enfekte olmasını önlemek için kaçınılmalıdır. Eğer eşlik eden bir enfeksiyondan şüpheleniliyorsa tedavisine devam edilmelidir. Burada önemli olan hastanın COVID servislerinde yatışları devam ederken COVID-19 tedavisinin yanı sıra nakilin gününe göre tedavisinin planlanıp uygulanmasında deneyimli personelin varlığıdır.

Eğer nakil sonrası ayaktan takipte bir hastaya COVID-19 tanısı konulursa; hastanın semptomlarının derecesine göre ayakta veya yatarak tedavisi planlanması uygundur.

Transplant sonrası dönemde enfeksiyonla başvuran hastada, COVID-19 enfeksiyonu dışında bu hastalıklarda sık karşılaşılan ,fungal enfeksiyonlar ve diğer viral enfeksiyonlar(CMV,influenza vb.) unutulmamalıdır. COVID-19 enfeksiyonu dışında

hastalar gastrointestinal semtomlarla(bulantı, kusma, diyare) başvurabilmektedirler. Ancak, allojenik KHN olmuş bir hastada bu belirtiler kolaylıkla akut graft versus host hastalığı, CMV kolit, mukozit ile karıştırılabilir.Bu sebepten nakil yapılmış hastalarda semptomların farklılaşabileceği baskılabileceği göz önüne alınarak tüm olası semptomlar yakından sorgulanmalı ve yüksek seviyede şüphe ile davranılması uygun olacaktır. (allojenik 8) Tüm olası semptomlarda şüphe halinde SARS Cov2 için PCR testi yapılmalı, testin negatif çıkma olasılığında şüphe varsa 2. Kez tekrarlanması, alt solunum yolu semptomu olan hastalarda toraks bilgisayar tomografisi çekilmesi uygun olacaktır. Kan sayımında lenfopeni,d-dimer yüksekliği,ferritin yüksekliği gibi bulguları nakil hastaları için değerlendirilmesinin güçlüğü unutulmamalıdır.

COVID-19 enfeksiyonuna karşı kesin olarak kanıtlanmış bir tedavi yoktur. TC Sağlık Bakanlığı'nın kılavuzunda var olan tedaviler önerilmektedir. Tedavide kullanılan ilaçlar nakil hastasında birçok ilaçla birlikte kullanılacağından ilaç etkileşimleri konusunda dikkatli inceleme yapılmalıdır. COVID-19 seyrinde virüsün endotel hasarı yapması sepsiste gözlenen vasküler mikrotrombotik hastalıklar ve hareketsizlik nedeniyle gelişen stazla ilişkili tromboembolitik olaylar gelişmektedir. Bu sebeple allojenik nakil hastalarında koagülopati ile ilgili belirteçlerin sağlıklı değerlendirilmesinin zor olduğu göz önüne alınarak kontrendikasyonu yok ise hastaların koagüle edilmesi önerilmektedir.Nonsteroid antienflamatuvar ilaçların negatif etkileri olabileceği için antipiretik olarak parasetamol önerilmektedir. Tüm tedavilerin yanında enfeksiyonun tedavisinin en önemli kısmı destek tedavisidir, hastalara kılavuzlara uygun olarak oksijen desteği, gerekirse noninvasif yada invazif ventilasyon desteği sağlanması son derece önemlidir. COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle tedavi gören hastalarda nakil nedeniyle kullandıkları immunosüpresif profilaksi veya tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Ancak ilaç etkileşimine dikkat edilmelidir.

#### **Kök Hücre Nakli Merkezleri Sağlık Personellerine İlişkin Öneriler**

COVID -19 hastalığında bulaşı engellenmenin bilinen etkili yöntem sosyal mesafenin azaltılması, doğru maske kullanımı ve

bireysel temizlik önerilerine uyulmasıdır. Bu konuda sağlık hizmeti sunan birimlerde alınacak önlemlerle ilgili genel kuralların uygulanmasına dikkat edilmelidir. Personel eğitimi, kişisel koruyucu ekipman temini ve doğru kullanımı, sağlık kurumlarının temizliği ve diğer enfeksiyon kontrol yöntemlerine ilişkin güncel önerilerin gözden geçirilerek uygulanması önemlidir. Kök Hücre Nakli yapılan birimde çalışan personellerin başka birimlerde görevlendirilmemesi, personelin ekiplere ayrılarak dönüşümlü olarak çalışılması ve ekiplerin birbirinden ayrılması için gayret gösterilmelidir.

Hastalarla ilgilenen sağlık personelinin COVID-19 hastası ile teması olmayacak şekilde iş akışının sağlanması gerekir. Sağlık personelinin hasta ile ilgilenirken uygun şekilde kişisel koruyucu ekipmanlar (kullanması) gereklidir.

Tüm birimlerin kendi kurum özellikleri ve ulusal kılavuzların önerileri doğrultusunda hazırlanmış bir acil durum eylem planı bulunmalıdır. Hasta, refakatçi ve personel pozitifliği durumunda ne yapılacağı, kimlerin görevlendirileceği açıkça yazılmalı ve tüm çalışanlar tarafından bilinmelidir.

Nakil hastalarına hizmet veren personelde COVID-19 pozitifliği saptanması durumunda merkezin faaliyetini durdurması gerekmektedir. Enfeksiyon kontrol komitesi işbirliği ile ulusal kılavuzların önerisi doğrultusunda hastane yönetimi ile birlikte personel planlaması ve yönetimi yapılmalıdır. COVID-19 pozitifliği saptanan personelin hastaneye yatış endikasyonu yoksa evinde izolasyon uygulanmalı, semptom ortadan kalktıktan ve ardışık 2 negatif PCR sonucu elde edildikten sonra işe tekrar başlaması açısından değerlendirilmelidir. Asemptomatik geçiren çalışan Negatif PCR testi olsa dahi İmmünesüpresif hasta bakımına 21 günden önce başlamamalıdır.

Sağlık çalışanının temaslılık durumu; temas şekli ve kişisel koruyucu ekipman kullanımına göre risk durumu TC Sağlık Bakanlığı rehberlerinde kategorize edilerek belirtilmiştir.

Temastan sonra çalışanın takibinde belirti bulgu varsa hemen, yoksa temastan sonraki 7. Günde COVID 19 PCR testi uygulanması önerilmektedir. Sağlık çalışanı ile aynı evde yaşayan bir aile bireyi/ ev arkadaşı vb. COVID-19 tanısı almış ise 7 gün evde izolasyon uygulanması, 7. Günde COVID 19 PCR

Tablo 1. Sağlık Çalışanının COVID-19 Hastası ile Temas Durumunun Değerlendirmesi

	<i>Sağlık Çalışanının Kişisel Koruyucu Ekipman (KKE) kullanma durumu</i>	<i>Temas Riski</i>
Tıbbi (Cerrahi) maske takılmış COVID-19 hastasıyla yoğun temas	Tıbbi maske veya N95 kullanmamış veya N95 endikasyonu olan durumda tıbbi maske kullanmış	Orta
	Göz koruyucu kullanmamış	Düşük
	Eldiven ve önlük kullanmamış	Düşük
	Tüm KKE'yi uygun şekilde kullanmış	Riskli Değerlendirilmez
Tıbbimaske takılmamış COVID-19 hastası ile yoğun temas	Tıbbi maske veya N95 kullanmamış	Yüksek
	N 95 endikasyonu olan durumda tıbbi maske kullanımı	Orta
	Göz koruyucu kullanmamış	Orta
	Eldiven ve önlük kullanmamış	Düşük
	Tüm KKE'yi uygun şekilde kullanmış	Riskli Değerlendirilmez

testi sonucuna göre negatif ise çalışmaya devam etmesi rehberlerde belirtilmektedir.

Tabloda da görüldüğü gibi sağlık çalışanı için kişisel koruyucu ekipman kullanımı bulaşın engellenmesi açısından hayati önem taşımaktadır. COVID-19 hastası ile yoğun temas; solunum yolu örneği alınması, entübasyon, solunum sekresyonlarının aspirasyonu, non-invazif ventilasyon, yüksek akımlı oksijen tedavisi, kardiyopulmoner resüsitasyon, nebulizer kullanımı, endoskopik işlemler, bronkoskopi, ağız-boğaz-burun muayenesi, oftalmolojik muayeneler, santral kateter takılması gibi hastayla uzun süre yakın temas gerektiren ve ortama saçılımı arttıran invaziv işlemlerin uygulanması

bulaşı arttıracığından dikkatli olunmalıdır, mümkünse kaçınılmalıdır. Yüksek riskli olarak pozitif hastaya temas eden sağlık çalışanı 7 gün evde izolasyona alınmalıdır, 7. Gün test sonucu negatif olursa çalışmaya devam edebilir. Orta ve düşük riskli temaslarda semptom takibi ve yine 7. Gün PCR testi yapıldıktan sonra negatif ise çalışmaya devam edebilir. Tüm risk gruplarında semptom varsa ve test sonucu negatifse 48 saat sonra tekrarı önerilmektedir.

Pandeminin etkin olduğu dönemde klinik üniteye hasta ziyaretleri sınırlanmalıdır. Klinik Üniteye staf olarak çalışmayan, eğitim alan, stajyer, intörn ve gözlem amaçlı kalan diğer personeller, tanımlanmamış bireyler üniteden uzaklaştırılmalıdır.

### Kaynaklar

- THD, COVID-19 Pandemisi ile İlgili Hematopoietik Kök Hücre Nakli Hasta/Donör/ Kök Hücre Ürünü ve Çalışan Güvenliğine Ait Uygulama Önerileri, 8.5.2020
- COVID-19 özel sayısı, Türkiye Klinikleri Dergisi, Aralık 2020. (syf:57-77)
- EBMT: CoVid19: <http://newsletters.ebmt.org/view.php?J=sdJU2X80rmN0KWiiCSsZBg&C=WKRf763y9VzwPoB0anNGjDGA>
- WBMT: WBMT\_COVID-19-2.pdf
- T.C Sağlık Bakanlığı, 18.02.2021 tarihli COVID-19 Pandemisinde Sağlık Kurumlarında Çalışma Rehberi ve Enfeksiyon Kontrol Önlemleri.
- T.C Sağlık Bakanlığı, 14.04.2020 tarihli COVID-19 Kanser Hastalarına Bakım Veren Merkezlerde Enfeksiyon Kontrol Önlemleri.
- T.C Sağlık Bakanlığı, 22.04.2020 tarihli COVID-19 Organ ve Kök Hücre Nakli İçin Enfeksiyon Kontrol Önlemleri.
- T.C Sağlık Bakanlığı, 15. 26.03.2020 tarihli, Teması Olan Sağlık Çalışanlarının Değerlendirilmesi Rehberi

# Kök Hücre Nakli Servislerinde Enfeksiyon Koruma Yöntemleri

Handan DEMİROĞLU

Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana

**K**ök hücre nakli transplantasyonu birçok malign ve malign olmayan hastalıkta hayatı olumlu yönde etkileyen bir tedavi seçeneği olmakla birlikte; greft yetmezliği, GVHD ve enfeksiyonlar mortalite ve morbilite nedenidir. Yüksek dozda kemoterapi, immunsupresif ajanların kullanılması ve kullanım süresi, HLA uyumsuzluğu, ilerlemiş hastalık ve dōnor durumu enfeksiyon oluşumunu etkileyen faktörlerdir. Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalar otolog kök hücre yapılan hastalardan enfeksiyona maruz kalma riskleri daha fazladır. Kemik iliği nakil hastalarında (perifer - kemik iliği-kordon kan) enfeksiyonun önlenmesi için bir dizi kontrol önlemlerinin alınmasını zorunludur.

Bunlar; hastanın odasının havalanması ve temizliği, inşaat/yenileme, izolasyon önlemlerinin alınması, el hijyeni, ekipman yönetimi; sağlık personeli, ziyaretçiler, hastanın cilt ve ağız bakımı, kateterle ilişkili enfeksiyonların önlenmesi kontrolüdür.

Enfeksiyon kontrol uygulamalarının yürütülmesinden, hastanın bakım hizmetinde görev alan tüm sağlık çalışanları (Doktor, hemşire, teknisyen, temizlikçi vb.) sorumludur. Enfeksiyonlarını önlemeye yönelik rehberlerin geliştirilmesi, uygulanması, uygulamaların yürütülmesi ve izleminin yapılmasından hasta yönetimi sorumludur.

Tüm bu olumsuzlukları önleyebilmek için kök hücre nakil üniteleri teknik olarak belirli bir disiplin içerisinde yapılmaktadır.

Enfeksiyonların önlenmesinde nakil öncesi ve sonrası olarak değerlendirilmesi önemlidir.

## Nakil Öncesi Değerlendirme

- 1- Nakil öncesi hastanın serolojik yönden değerlendirilmesi
- 2- Dōnor değerlendirilmesi
- 3- Diş muayenesi
- 4- Aşı uygulaması

## Dikkat edilmesi gereken genel önlemler

Kök hücre nakil hastalarının ve klinik ünite görev alan tüm sağlık çalışanlarının etkili enfeksiyon kontrol önlemlerini bilmeleri ve uygulamaları hastaların enfeksiyona maruz kalma riskini en aza indirmektedir.

### 1- El hijyeni

Enfeksiyonlarının yayılımının önlenmesinde el hijyeninin önemi tartışılmaz. Hastadan hastaya mikroorganizmaların yayılımı, uygun el hijyeni ile önlenir. Ellerde vücut sıvı ve salgılarıyla gözle görülebilir kirlenme olduğunda ve sporlu bakteri enfeksiyonlarında, eller mutlaka su ve antiseptik özelliği olan sabun kullanılarak yıkanmalı ve kağıt havlu ile kurulmalıdır. Ellerde gözle görünür kirlenme yoksa alkol içeren el dezenfektanıyla ellerin ovalanması yeterlidir. El yıkama hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde en etkili yöntemdir.

- Hasta ile her temas öncesinde ve sonrasında el hijyeni sağlanmalıdır.
- Hasta çevresinde bulunan yüzeyler ve tıbbi cihazlarla temas sonrası hasta ile temas etmeden önce el hijyeni sağlanmalıdır.
- Her türlü invaziv girişim öncesinde ve sonrasında el hijyeni sağlanmalıdır.
- Eldiven giyilmesi gereken durumlarda, eldiven giymeden önce ve sonra el hijyeni sağlanmalı, temas sonrasında eldiven çıkarılarak yeniden el hijyeni sağlanmalıdır.
- İlaçların hazırlanması sırasında el hijyeni sağlanmalıdır.
- Gözle görülür ve hissedilir bir kontaminasyon yoksa alkol bazlı el antiseptikleri kullanılabilir.
- Hastadan hastaya geçişte veya aynı hastada kirli bölgeden temiz bölgeye geçişte eldiven değiştirilmeli.
- Hastaya bakım veren sağlık personeli ellerde ve parmaklarda bulunan aksesuarlara mikroorganizmaların yerleşebileceğini unutmamalı ve bu konuda dikkatli olmalıdır.

### 2- Koruyucu izolasyon

Kök hücre nakil hastalarının hastaneye yatışı itibarı ile koruyucu izolasyon uygulanmalı ve nakil sonrası taburculuğa kadar dikkat edilmelidir.

#### İzolasyon

- Tüm hastalar Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından önerilen ilkelere uyularak izole edilmelidir.
- Tüm nötropenik hastalar tek kişilik odada kalmalı, standart önlemler uygulanmalıdır. Allojenik kemik iliği nakli yapılan hastalar, mutlak gerekli olmadığı sürece, nötrofil sayısının 500'ün üstünde olana kadar koruyucu ortamda izlenmelidir.
- Kan ,vücut sıvıları,sekresyon atıklarına maruz kalacak işlemlerde koruyucu ekipman (önlük, cerrahi maske,eldiven, göz ve yüz koruyucu) kullanılmalıdır.
- Hasta zorunlu olmadıkça odası dışına çıkmamalı, oda dışına çıkacak ise cerrahi maske kullanmalı
- Standart önlemlere ek olarak özel izolasyon gereken durumlarda (havayolu,damlacık,temas) izolasyon önlemlerine uyulmalıdır. Bulaşın önlenmesi için sağlık çalışanların izolasyon önlemlerine uyumu izlenmelidir.

### 3- Hasta odası ve havalandırma

- Oda tek kişilik olmalıdır.
- Tüma allojenik nakil olacak olan hasta odalarının fungal enfeksiyonu önlemek için odaya giren havayı  $\geq 0.3\mu$  büyüklüğündeki partikülleri filtre edebilen HEPA (High efficiency particulate air filtration) filtreli olmalıdır. (%99,97etkinlik)
- Otolog kemik iliği alıcıları için HEPA filtrelerinin gerekliliği, tanımlanmamış olmakla birlikte uzamış nötropenisi olan hastalar için düşünülmelidir.
- Hasta odası ile oda dışındaki alanlar arasında  $>2,5Pa$ 'lık bir basınç farkı bulunmalı (pozitif basınçlı odalar) ve saatte  $>12$  hava değişimi sağlanmalı, basınç kontrolünün takibinin sürekli yapılması gereklidir. Mevcut basıncın sağlanabilmesi için hasta odası kapılarının kendiliğinden açılır kapanır olması önerilmektedir.
- Filtre edilen havanın akım yönü hastadan koridora doğru olmalıdır (temiz→kirli).
- Dış ortamdan oda içine hava akımını önlemek için pencere ve elektrik prizlerinin etrafı iyi kapatılmış olmalıdır.
- Hastalar pozitif basınçlı odalarda izlenmeli, ancak hastada solunum izolasyonunu gerektiren bir enfeksiyon varsa negatif basınçlı bir odaya alınmalıdır. Basınç farkını korumak için odanın kapı ve camları kapalı tutulmalıdır.
- Hemopoetik kök hücre nakli hastalarının odaları toz kontrolü günlük etkin bir şekilde sağlanmalı, tüm yüzeyler kolay silinip temizlenebilir olmalıdır
- Oda içerisindeki tüm cihazlar ve tıbbi aletler CDC önerilerine göre sterilizasyonu ve dezenfeksiyonu her gün yapılmalı, cihazların sabit kalması başka alanlarda kullanılmaması sağlanmalıdır.

- Oda içerisinde bulunan steril olan veya olmayan her türlü materyal kontrol edilmeli, ambalaj bütünlüğü bozulmuş, son kullanma tarihi geçmiş malzemeler bulundurulmamalıdır.

### Yapım onarım çalışmaları

Kemik iliği nakil hastalarını nazokomiyal, fungal enfeksiyonlardan korumak için inşaat ve yapım onarım alanlarında bulundurulmamalıdır.

#### Planlama

1. Çalışma öncesi enfeksiyon kontrol ekibi ile birlikte çalışmada yer alacak ekip (mimar, temizlik personeli, KİT sorumlusu vb ) alınması gereken önlemleri belirleyip uygulamaya koymalıdır.
2. Yapım onarım işlerinde çalışan ve hastaların bakımından sorumlu personelin enfeksiyon riski ve önleme yöntemleri konusunda eğitimi olması gereklidir.

Yapım onarım işlerinde çalışan personelin hasta bakım alanlarına geçmeleri önlenmeli kullanacağı giriş, çıkış, koridor, asansör belirlenmeli, çalışma alanları ve girişleri günlük temizlenmeli, çıkan atıkların üzeri örtülerek taşınmalıdır. Tozların hasta bakım alanlarına girmesini engelleyecek fiziksel bariyerler oluşturulmalı, hasta alanına erişim engellenmelidir.

Temizlik malzemelerinde farklı alanlarda (hasta bakım alanları, tuvalet, banyo, v.b.) farklı malzemeler kullanılmalıdır. Temizlik bezleri temizlik sonrası tüy bırakmamalıdır. Temizlik bezlerinde renk ayırımına gidilmesi önerilmektedir. Temizlik solüsyonları kullanımdan hemen önce hazırlanmalıdır.

3. Yapım onarım çalışmaları sırasında hava yoluyla bulaşan hastalıklara yönelik sürveyans yapılmalıdır.
4. Yüksek riskli hastaların bulunduğu yerler, havalandırma sistemi uygun değilse yapım onarım çalışmaları sırasında taşınabilir HEPA filtreleri ile desteklenmelidir.
5. Kök hücre nakli olan hasta odalarında taze veya kuru çiçek veya saksı bitkisi bulundurulmamalıdır.



#### Sağlık personeli

Kemik iliği nakil alıcılarının aşı ile önlenemez hastalıklardan ( Suççeği, kızamık, kabakulak, infülanza vb.) korumak için tüm sağlık çalışanlarının aşılması yapılmalıdır.

Enfeksiyon hastalığı olan sağlık personelinin hasta bakımı geçici bir süre engellenmelidir.

#### Ziyaretçiler

Üst solunum yolu enfeksiyonu olanlar ve 6 hafta içinde döküntülü bulaşıcı hastalığı olan ziyaretçiler ile önceki 3-6 hafta içinde oral polio aşısı olan ziyaretçilerin KİT ünitesine erişiminin engellenmesi gerekmektedir.

#### Kemik iliği nakil sonrası kişisel bakım

##### Cilt bakımı

Nötropenide olan hastaların cilt bakımı, intravasküler kateter giriş yerleri ve perineal bölge enfeksiyon giriş kapıları olabilmektedir. Bu hastalar her gün günlük duş almalı veya yumuşak bir sabun ile yıkanmalıdır. Graft versus host hastalarında kaşıntıyı azaltmak ve deri bütünlüğünü sağlamaya yardımcı olmak için kremlerden faydalanılabilir.

Cilt bütünlüğünü korumak ve enfeksiyon riskini azaltmak için perianal hijyen önemlidir. Vajinal irritasyona izin verilmemelidir, menstürasyon dönemlerinde tampon kullanılmamalıdır.

##### Ağız ve diş bakımı

Oral ve dental enfeksiyonları önlemek için tüm KİT hastalarının ve hasta yakınlarının hazırlanma aşamasında ve KİT sonrası bakımda ağız ve diş kontrollerinin yapılması ve bakımın önemi hastaya anlatılmalıdır. Hazırlama rejimi ile oral işlemler arasında en az 10-14 gün geçmeli ve mukozit oluşma riskini önlemek için ortodontik cihaz kullanılmamalıdır.

İyi bir ağız hijyeni sağlamak için hastaların günde 4-6 kez (özellikle yemek sonrası) steril su, serum fizyolojik veya sodyum bikarbonat ile gargara yapması sağlanmalıdır. Dişler günde en az iki kez yumuşak bir fırça ile fırçalanmalıdır.

#### Diyet

Hastalarda oral alım olduğu dönemde "nötropenik diyet" olarak ifade edilen iyi pişirilmiş gıdalardan oluşan yemek verilir. Hastane dışından yiyecek getirilmesi tercih edilmez.

Oral alımı olmayan hastalarda kalori ve protein oranına dikkat edilerek parenteral beslenme başlanır. Parenteral beslenme yapılan hastalarda en önemli komplikasyon enfeksiyondur.

Otolog hücre alıcıları için kısıtlı diyeteye üç ay süreyle devam edilir. Allojeneik hücre alıcılarında ise diyeteye immünespresif tedavi sürdükçe devam edilmelidir.

Kısıtlı diyeteye ne zaman son verilebileceği konusunda son karar doktora aittir.

#### Ortam kültürü

Epidemiyolojik yönden dikkat çeken bir enfeksiyon kümeleşmesi olduğunda ortam kültürü alınmalıdır.

Yapım onarım çalışmaları sonrasında veya klinik sürveyans sonuçları fungal enfeksiyon sıklığında artışa dikkat çekiyorsa mantarlara yönelik kültür (havadan, asma tavanların ölü boşluklarından, havalandırma kanallarından) alınmalıdır.

#### Aşılama

Kök hücre nakli yapılan hastalar hemofilüs influenza tip b enfeksiyonu, kızamık, suççeği, influenza aşılardan yeniden aşılanmalıdır.

#### Sonuç

Kök hücre nakli olan hastaların nakil öncesi ve sonrası enfeksiyondan korunmaları son derece önemlidir. Nakil sonrası bu hastalar özellikle naklin ilk 30. günü; nakil sonrası ve engraftman (nötrofil sayısının ard arda 3 gün boyunca 500 ve üzerinde olması, trombosit sayısının 20.000-50.000/ml) dönemini kapsar. Bu dönemde hastaların bakteriyel, fungal ve herpes enfeksiyon riski artmaktadır. Hemopoetik kök hücre nakli olan hastalarda yaygın olarak kullanılan damar içi kateterlerin (DİK) en önemli komplikasyonları arasında lokal ve sistemik enfeksiyon riski yer almaktadır. Bu enfeksiyonları önlemek için uygun etkin el hijyeni sağlanmalı, kateter giriş yeri düzenli olarak kontrol edilmelidir. Şeffaf örtü kullanılan

hastalarda kontrol amacıyla kateter giriş yerinin açılmadan bakılması yeterlidir. Kök hücre nakil alıcılarının kateter giriş yerinde fark ettikleri herhangi bir değişiklik veya hassasiyet oluştuğunda bildirmeleri gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Kateterin takıldığı gün ve pansuman değiştirilme tarihleri kaydedilmelidir. Kateter takılmasından önce cilt uygun bir antiseptik solüsyonla (%2'lik klorheksidin, iyodofor veya % 70'lik alkol) temizlenmelidir. İhtiyaç ortadan kalkar kalkmaz kateter çekilmelidir.

Metisilin dirençli stafilokok gelişimi bilhassa sağlık personelinin genel hijyen ilkelereyne uymaması (el temizliği) veya hastanın cildinin iyi temizlenmemesi ya da kateter bakımının düzgün yapılamaması sonucunda görülebilmektedir. Bu hastalara bakım veren sağlık personelinin koruyucu ekipmanları kullanması ve işlem sonrası hasta odasından çıkmadan eldiven ve önlüğün çıkarılması gereklidir. Kök hücre nakli yapılan hastaların fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi için klavuzlardaki önerilere uyulması gereklidir.

#### Kaynaklar

- <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-2504/eski2yeni.html>
- Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. [www.febrilnotropeni.net](http://www.febrilnotropeni.net)
- İnan D. Yoğun bakım ve hematoloji kliniklerinde kontrol önlemleri. Hastane enfeksiyonları dergisi 2010; 14(4): 410-414.
- Uğurlu S. Nötropenide hasta bakımı. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanseri Kongresi, Hemşire Programı, 18-22 Mayıs 2004. pp. 188-6.
- El Hijyeni Klavuzu, Hastane Enfeksiyonları Dergisi. Cilt 12, Ek 1, 2008.
- Hastane Enfeksiyonları Dergisi. İzolasyon Önlemleri Kılavuzu. Cilt 10, Ek 2, 2006
- Teksöz E. Yoğun bakım üniteleri ve izolasyon ünitelerinde havalandırmalar. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi 2007: 451-65.
- Hastane Enfeksiyonları Kontrolü El Kitabı 2000.
- Alp E. Enfeksiyon Kontrol Programı El Kitabı 2012:53-57
- Ulu Kılıç A. Enfeksiyon Kontrol Programı El Kitabı 2012:103-110
- Bolaman A.Z. 7. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu Ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi 8 - 10 Mart 2012



# Kök Hücre Nakli İçin Hasta Hazırlığı

Hülya ÇAKIR

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul*

**H**astanın kendisinden (otolog) ya da başkasından (allogeneik) kök hücrelerin toplanıp verilmesine hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) adı verilir. Kök hücre kaynağı kemik iliği, çevresel kan (periferik) veya kordon kanı olabilir. Kök hücre nakli, en sık hematopoietik sistemin benign ve malign hastalıklarının, daha az sıklıkta ise solid tümörlerin, genetik bozuklukların ve immunolojik hastalıkların tedavisinde yapılmaktadır.

HKHN uzun süreli hastalısız ve toplam sağ kalım ve kür şansı sunmakla birlikte, kısa ve uzun vadede hayat kalitesini olumsuz etkileyebilen, yüksek morbidite ve mortalitesi olan bir işlemdir. Yüksek doz kemoterapi ve nakil sürecindeki diğer bir çok etmen fiziksel, psiko-sosyal ve mental sorunlara neden olabilir.

Bu sebeple hasta ve hasta yakınlarının süreç, beklentiler ve olasılıklar konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi önemlidir. Ayrıca tüm bilgilendirme sürecinin yasal olarak aydınlatılmış onam karşılığı olduğu unutulmamalıdır. Bilgilendirme süreci aynı zamanda merak, beklentiyi azaltmak ve yanlış algıyı gidermek için de önemlidir. Süreç konusunda zamanında ve ayrıntılı yapılacak olan bilgilendirme ilerde hasta ve yakınlarının sorunlarda iş birliği içerisinde sağlık personeli ile beraber mücadele etmesine katkıda bulunacaktır.

## Onam ve bilgilendirme

### Hasta /alıcı bilgilendirme

- Bilgilendirmenin, şahitler, alıcı/vericinin dikkatin dağılmayacağı, izole bir ortamda olması sağlanmalıdır
- Bilgilendirmeyi hastanın tedavisini yürüten sağlık ekibinden bağımsız bir hekimin yapması tercih edilir
- Bilgilendiren kişinin nakil ve hematoloji konusunda bilgili olması ama nakil boyunca hastayı takip edecek ekibe dahil olmaması önemlidir
- Nakil sebebi ve gerekliliği tartışılmalıdır
- Tedaviye yanıt oranları (hastaya ve hastalığa özel) ve alternatif tedavi seçenekleri hakkında konuşulmalıdır
- Hastaya nakil boyunca tek kişilik odalarda kalacağı, ziyaretçinin yasak olduğu ve tıbbi gereklilikler dışında giriş çıkışının olmayacağı bilgisi verilmelidir; nakile özel izolasyon süresi belirtilmelidir
- Bilgilendiren kişinin önünde asgari bilgi verilmesi gereken konular hakkında bir "checklist" olmasında fayda vardır; konuşmada aşağıdaki konulara değinilmelidir
  - o Nakil öncesinde verilecek hazırlık rejimi (Conditioning): kemoterapi ve dozları (myeloablatif-azaltılmış yoğunluklu), kemoterapiye bağlı erken ve geç dönem komplikasyonlar
  - o Katater gereksinimi ve komplikasyonları (damar yaralanması, pnömotoraks)

- o Mukozit
- o İshal
- o Nötropeni: ağır enfeksiyon
- o Trombositopeni: kanamalar: transfüzyon gerekliliği, aferez trombosit gerekliliğinde verici istenebileceği
- o Anemi ve transfüzyon, transfüzyon komplikasyonları (hemolitik ve alerjik reaksiyonlar, viral bulaş
- o Fırsatçı enfeksiyonlar (mantar, bakteri, virüs, parazit)

Ayrıca nötropenik ateşte etkenin çoğu zaman endojen kaynaklı olduğu (izolasyon ve hijyen önlemlerinin sınırlı koruma sağlayabildiği), konak savunması tamamen hasarlanmış olması sebebiyle enfeksiyonların atipik seyri, dirençli ve mortal olabileceği, sağlıklı konaklarda enfeksiyon yapmayan etkenlerin sorumlu olabileceği, CMV gibi vücutta uyuyan (latent) enfeksiyonların alevlenebileceği anlatılmalıdır

- o Allogeneik nakillerde kan grubu değişimi (Alıcı aydınlatılmasında doku grubu ve kan grubu değişimi olacağı ısrarla vurgulanmalıdır)
- o Uzun süreli steroid kullanımı gereksinimi (ATG, allerji, GvHH) ve komplikasyonları (ağır kemik hasarı, myopati)
- o Uzun süre yatış gerekliliği (4-12 hafta)
- o Allogeneik nakillerde Akut Graft versus host hastalığı (GvHH): ağır ishaller, ağır sarılık, deri kızarıklığı
- o GvHH profilaksisi, bağışıklığın basılanması (immunsupresyon)
- o Nüks riski, olasılığı, seçenekler ve tekrar nakil / donör lenfosit verilebileceği
- o Alloeneik nakillerde Kronik GvHH
- o Graft yetersizliği, tekrar nakil gerekliliği
- o İnfertilite
- o İkincil kanserler
- o Endokrin bozukluklar

- Otolog nakillerde; mobilizasyon şekli (kemoterapi var mı? Varsa hücreler hangi gün toplanır, G-CSF ile kaç gün sürer), toplanan hücreler nasıl nerede saklanır, yeterli hücre toplanması planı, hücreler toplandıktan sonra ne zaman nakil planlanır ayrıntılı şekilde anlatılmalıdır

- Olası yan etkilerden bahsederken geçiştirecek şekilde değil, en kötü senaryoyu içerecek şekilde anlatmak da fayda vardır
- Nakil sürecinde hastayı destekleyecek kişilerin de bu bilgilendirme sürecinde bulunması gerekir
- Hastaların ve yakınlarının bilgileri sındırması için yeterli zaman tanınması ve sorularının yanıtlanması gerekir
- Görüşmenin açık, hastanın anlayabileceği dilde olması ve soru sormasına fırsat tanıyan bir şekilde yapılması şarttır
- Sözel olarak anlatılan bilgilerin yazılı onam formunda bulunması ve hasta/yakınının da bunları okuması sağlanmalıdır
- Onam formunun hasta ve anlatım sırasında ortamda bulunan en az bir şahit tarafından imzalanması gerekir
- Birden çok sayfa varsa her sayfanın altına "okudum,anladım" şeklinde yazılarak paraflanması gerekir
- Hasta ve ailenin kafasını karıştıracak ve nakil sürecine katkıda bulunmayacak bilimsel detaylardan kaçınılmalıdır
- Nakille ilgili genel bilgileri öğrenmesini sağlayacak basit dille hazırlanmış broşür, kitapçık gibi basılı materyaller kullanılmalıdır
- Nakilde gerekecek bazı malzeme ve ilaçların yurtdışı ve dış eczanelerden temin edilmesi gerekebileceği konusunda bilgilendirilmelidir
- Akriba dışı nakilde vericinin cinsiyeti, viral seroloji, doğum tarihine ulaşabildiğimizi ama kimliğine erişemediğimizi, bunun gizli olduğunu bildirmemiz gereklidir
- Donörün ikinci kez hücre vermek istemeyebileceğini de vurgulanmalıdır
- Nakil sonrası dönemde izolasyon kurlarının, immunsupresif tedavi devam ettiği sürece benzer şekilde devam etmesi gerektiği vurgulanmalıdır

#### Verici / donör bilgilendirme

- Genel format alıcı ile aynıdır
- Kemik iliği ve çevresel kan vericisine farklı bilgilendirme yapmak gerekir

- Verici bilgilendirilirken alıcı ile aynı ortamda olmaması önemlidir
- İşlemden istediği zaman vazgeçebileceği konusunda bilgilendirilmelidir
- Fakat hazırlık rejimi bir kez başladıktan sonra vazgeçmesi durumunda alıcının hayati tehlikesinin oluşacağı konusunda net olarak bilgilendirilmelidir
- Kemik iliği vericisi G-CSF kullanmayabilir ama karşılığında genel anesteziye ve kalça kemiğinden ponksiyona bağlı yan etkiler konusunda bilgilendirilmelidir
- Çevresel kan vericisi ise G-CSF e bağlı yan etkiler ve kateter gerekirse olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmelidir
- Nüks veya rejeksiyon halinde tekrar hücre toplanması istenebileceği ve o zaman da onam vermek konusunda özgür olduğu anlatılmalıdır
- Kendi kemik iliğinin tükenmeyeceği ve kök hücre sayısının azalmayacağı, kısırlık yapmayacağı, kalıcı hasar beklenmediği vurgulanmalıdır
- Olası uzun dönem yan etkiler 1. Hafta, 1.-3. Ay ve sonra senede bir gözlem altında kalacağı konusunda bilgilendirilmelidir

#### 18 yaş altı ve zeka geriliği olan vericilerde bilgilendirme ve onam

18 yaş altı allogeneik kök hücre nakli vericilerinde bilgilendirmede mutlaka bağımsız bir kişinin de olması sağlanır. Bu kişi Avukat, din görevlisi (Yurt dışında tercih edilmektedir) veya Sosyal Hizmet uzmanı olabilir. Genellikle sosyal hizmet uzmanının bulunması tercih edilmektedir.

#### Alıcı ve verici değerlendirilmesi

HKHN sonrası komplikasyonların azaltılması ve işlemin başarısı doğru ve dikkatli hasta ve donör seçimine bağlıdır. Birden fazla olası verici varlığında en uygun vericiyi saptamak, alıcı ve verici sağlığını korumak, "önce zarar vermemek" ilkesiyle gerekli değerlendirmeleri yapmak gereklidir.

Günümüzdeki allogeneik nakil uygulamaları genellikle doku grubu tam uyumlu kardeşten nakil yapılması şeklindedir. Yurtdışında nakillerin büyük çoğunluğu akrabası nakil-

ler ve yarı uyumlu (haploidentik) nakiller şeklinde yapılmakta iken , Türkiye’de özellikle TÜRKÖK sonrası gittikçe artmaktadır.

Akraba donörler için yaş sınırı tanımlanmamış olup, akraba olmayanlar için yaş sınırı 18-55 olarak belirlenmiştir.

Nakil için en önemli şart HLA doku grubu uyumudur. 8/8 HLA uyumu (Amerika BD de) ve Avrupa ve ülkemizde mevcut durumuyla 10/10 (tercihen yüksek çözünürlüklü moleküler yöntemle bakılmış ve EHI/ASHI akredite merkezde bakılmış olması) tercih edilmektedir. Haploidentik HKHN de tercih edilen 5/10 – 6/12 uyum, hatta 8/10 a göre haplotip tam uyumlu olanların daha iyi olduğu yönünde veriler mevcuttur. Kordon kanında genelde birden fazla ürün (çünkü kiloya göre hesap yapılır) ve birden fazla uyumsuzluk (çok sık ve değişik uyumsuzluklar bir arada) kullanılmaktadır.

#### Alıcı testleri (asgari)

- Özgeçmiş-soygeçmiş
  - Kronik ya da ciddi bir hastalık öyküsü, daha önce aneztezi almışsa yan etki gözlenme öyküsü, ilaç öyküsü, alerji öyküsü, kadın donör için hamilelik öyküsü, seyahat, dövme varlığı, şüpheli cinsel ilişki
- Fizik muayene
- Hemogram, periferik yayma, koagülasyon testleri
- Geniş biyokimya (karaciğer, böbrek, tiroid fonksiyon testleri ,tam idrar tahlili, hastaya ve hastalığa özgü testleri içermelidir)
- Gebelik testi (doğum potansiyeli olan, son 1 hafta içinde olmalı)
- HBV, HCV, HIV, CMV, Sifiliz serolojisi
  - CMV IgG pozitifliği özellikle allogeneik nakil için önemli (ülkemizde pozitiflik %80’e yakın)
  - HBV, HCV, HIV serolojisi son 1 aya ait olmalıdır
- EKG ve EKO, gereğinde kardiyoloji muayenesi
- SFT-DLCO, gereğinde göğüs hastalıkları konsültasyonu
- PA akciğer grafisi ve Batın USG
- 50 yaş üstü erkeklerde prostat muayenesi ve PSA
- Post-menapozal kadınlarda veya aile hikayesinde meme ca taraması

- Cinsel aktif kadınlarda jinekolojik muayene ve smear, postmenapozal kadınlarda jinekolojik muayene
- Risk grubunda tiroid kanser taraması (tiroid – boyun USG)
- Diş sağlığı:
  - Oral alımı bozacak şekilde agresif diş tedavisinden kaçınılmalı
  - Diş sağlığı yanında dişeti sağlığı: oral GvHH için büyük risk
- Psikiyatrik muayene:
  - Nakil öncesi yaşanan psikolojik sorunlar nakil sonrası tedaviye ve izolasyona bağlı daha da artabilmektedir. Hastanın psikolojik durumundaki değişiklikler tıbbi önerileri anlamayı engelleyerek, tedaviye uyum ve kendine bakım da yeterliliğe neden olur
  - Ama aynı zamanda bu bir kişi kendi kararlarını vermeye ehil mi?
- Fertilitite durumunun değerlendirilmesi ve oosit-sperm prezervasyonu
- Akciğer ve paranazal sinüs BT
  - Fungal enfeksiyon hikayesi olan hastalarda sekonder profilaksi ve aktif enfeksiyon olup olmadığını değerlendirmek için özellikle akut lösemi hastalarında allogeneik transplant öncesinde görmek önemlidir
- Ototolog nakillerde kriyo

Koordinatörün takip listesinde/checklist inde mutlaka olması gereken: kimerizm analizi, oosit-sperm prezervasyonu

#### Verici testleri (asgari)

- Testlerin çoğu benzerdir
- Özellikle çevresel kan vericileri için SFT ve EKO zorunlu değildir
- Diş değerlendirmesine gerek yoktur
- Malignite taraması aynı şartlarla geçerlidir
- Fertilitite için ek önleme gerek yoktur
- Psikiyatrik muayene özellikle 18 yaş altı, zeka geriliği olan vericiler ve diğer durumlarda vericinin sağlıklı karar verme yetisinin olup olmadığını belgelemek üzere yapılmalıdır
- Kimerizm testinin gittiği kontrol edilmelidir
- Kateter gereksinimi belirlenmiş olmalıdır

Alıcı ve vericilerin eğitim ve iş öyküsü, yaşadığı bölge ve konut, mevcut destek sistemleri, sağlık güvencesi bilgisi edinilmiş olmalıdır; konaklama, ulaşım ve kontrol zamanlarında sosyal destek için sosyal hizmet uzmanlarından görüş ve destek alma gerekliliği değerlendirilmelidir.

#### Ünite hazırlığı

- Yurtdışından ve özel izinle getirilen ilaçların temin edilip edilmediği (mel-falan, tiotepa, ATG gibi)
- Akraba dışı nakil ise geliş planı, kurye bilgisi, verici klirensi (muayene, kanlar ve uygunluk belgeleri)
- Verici/alıcı hazırlık listesinin tam olup olmadığı kontrolü ve eksiklerin giderilmesi
- Aferez/toplama ünitesi nin organize edilmesi (kök hücre toplaması, kan grubu uyumsuzluğu veya PRA için plazma değişimi)
- Onam formlarının imzalanmış olduğunun doğrulanması
- Katater takılması için gerekli randevuların alınması
- Ototolog nakillerde geri sayıma başlamadan toplanan ürünün şahit numunelerinden viabilite (canlılık) gönderilmesi gereklidir.

# Hematopoetik Kök Hücre Naklinde Aşılama

Solmaz ZEYBEKÇİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi, İzmir

**H**ematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) hematolojik malignitelerin, solid tümörlerin ve konjenital hastalıkların tedavisinde gittikçe artan sıklıkta kullanılmaktadır. HKHN sonrası kişiler normal hayatlarına devam edebilmektedir. Ancak zaman içerisinde bu kişilerde nakil sırasında ve sonrasında uygulanan tedavi rejimi ve kullanılan immünsupresif tedaviler nedeniyle immün yetmezlik tablosu oluşabilmektedir (Dr.R. Saba ve ark. 2019). Bu kişilerde meydana gelebilen enfeksiyonlarda mortalite ve morbidite yüksek olabileceği için aşılama ve pasif immünizasyon ihmal edilmemesi gereken önemli korunma önlemlerindedir(EBMT 2009; ECIL2017). HKHN sonrasında bağışıklığın yeniden yapılması transplantasyonun tipine (otolog, allojenik), öncül hücre kaynağına (kemik iliği, periferik kan, kordon kanı), hazırlık rejimine (miyeloablatif, yoğunluğu azaltılmış hazırlık rejimleri veya non-miyeloablatif), verici ve alıcı arasında doku uyumluluğuna(kardeş, akraba olmayan, uyumsuz), GVHH profilaksisinin tipine GVHH varlığına, derecesine ve tedavisine bağlıdır ( EBMT,2012).

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda aşılama için zamanlama çok önemlidir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Komitesi, immünosupresyonun farklı düzeylerini tanımlamış ve HKHN alıcılarını yüksek riskli hastalar sınıfına almıştır. Çünkü HKHN alıcılarının transplantasyon sonrası büyük çoğunluğunun poliovirüs, tetanos, difteri ve kızamık immünitesini kayb ettikleri bilinmektedir. Bu nedenle uygun zamanda yeniden aşılanmaları önerilir. Aşılama programı sadece hastayı değil hasta ile beraber yaşayanları ve sağlık çalışanlarını da içermelidir (Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019).

## Nakil öncesi aşılama

Nakil öncesi aşılama, uzun süreli nakil sonrası bağışıklığı sürdürmek için etkili değildir. Verici sadece durumuna ve yaşına uygun aşı takvimi öneriyorsa aşılanmalıdır. Nakil öncesi planlanan canlı aşıların zamanlaması verici için, kök hücre toplanmasından 4 hafta önce, alıcı için hazırlama rejiminden 4 hafta önce olması önerilmektedir.

## Nakil sonrası aşılama

HKHN sonrası hastalar, hastanın veya vericinin HKHN öncesi aşılama geçmişine bakılmaksızın "asla aşılanmamış" olarak kabul edilmelidir(Rubin 2014).

Nakil sonrası immünosüpresyon durumu zaman içinde azalacağından aşıya verilen yanıt zaman geçtikçe artmaktadır. Ancak nakil sonrası immünosüpresyon durumunun yüksek olduğu ilk zamanlarda görülebilen enfeksiyon etkenleri hastalar için daha tehlikelidir. Bu yüzden hastaların aşılanmasına mümkün olan en kısa zamanda başlanmalıdır. Genellikle aşı yanıtı immün sistemin yapılmasına bağlı 6. aydan sonra olacağı için aşılamaya bu tarihten sonra başlanmalıdır. Toplum tehdit eden pnömokok ve grip salgını varsa 3 aydan sonra da aşılama başlatılabilir. HKHN sonrası ilk aylarda immün reaksiyon oldukça düşüktür. Sitotoksik ve fagositik fonksiyonlar 100. günde kazanılırken, T ve B lenfosit özellikli fonksiyonların kazanılabilmesi 1 yıl veya daha fazla süreyi alabilmektedir. HKHN

sonrası yeniden bağışıklamada en önemli nokta hastanın immün durumudur. *CD4 düzeyinin <100x10<sup>6</sup>/L olması durumunda; inaktive, subünit veya rekombinant aşılarla bağışıklama başarısızlıkla sonuçlanabilir.* Otolog veya allojeneik HKHN'li olgular ise 2 yıl süre ile canlı aşı ile bağışıklamaya uygun değildir (Erişkin Bağışıklama Reh.2016).

Uygulamalarda, merkezlerin çoğu Graft Versus Host Disease varsa aşıları ertelemektedir (Miller, 2017). Nakil sürecinde Rituximab alan hastaların aşı programlarının ilacın son dozundan en az 6 ay sonrasına ertelenmesi gerekmektedir (ECIL 2017 kılavuzları)(Cordonnier ve ark. 2017).

#### Aşılanmanın yararları ve riskleri

Canlı aşılar, HKHN için gerçek bir risk teşkil eder ve özel durumlar dışında kullanılmamalıdır. HKHN hastalarında suçiçeği aşısı ve zoster aşısı transplantasyondan birkaç yıl sonra uygulandığında bile aşının suşuna bağlı ölümcül yayılmış Varicella zoster virüs enfeksiyonları bildirilmiştir (Cordonnier ve ark.2017).

Bazı çalışmalar inaktive aşıların bağışıklığı yetersiz hastalarda, bağışıklığı yeterli kişilerde olduğu gibi aynı güvenlik profiline sahip olduğunu göstermektedir (Beck ve ark. 2012; Rubin ve ark. 2014; Cordonnier ve ark. 2017). Bu aşıların Graft Versus Host Hastalığını indüklediğine veya şiddetlendirdiğine dair hiçbir kanıt yoktur (Cordonnier ve ark. 2017).

#### Aşılama kılavuzları

HKHN hastalarının bakımına odaklanan uluslararası kuruluşlar vardır. EBMT Bulaşıcı Hastalıklar Çalışma Grubu (IDWP), ECIL, CDC ve Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) bu kuruluşların en iyi bilinenleridir.

2017'de kılavuzlar çevrimiçi olarak erişilebilen ECIL grubu çatısı altında gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir (Cordonnier ve ark. 2017)

2009 yılında HKHN ve immün sistemi basılanmış hastalar için ana grupların ortak sponsorluğunda bir uluslararası fikir birliği kılavuzu yayınlanmış olup muhtemelen pratikte en yaygın kullanılanıdır (Ljungman ve ark. 2009)

IDSA, son tavsiyelerini 2014'te yayınlamıştır (Rubin ve ark. 2014).

#### Hemapoetik kök hücre naklinde spesifik aşilar

##### Influenza

Hastalarda HKHN sonrası gelişen influenza, uygun tedavi edilmez ise üçte birinde pnömoni gelişir. İnfluenza ölümlerinin çoğu akciğer komplikasyonları ile ilgilidir. İnfluenza sonrası hastaların %10'da mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilir ve %6-25'i ölümcül seyredebilmektedir (Ljungman ve ark. 2011). HKHN sonrası yapılan trivalan inaktif aşılar ile antikor yanıtı %10-74 civarındadır. Nakil sonrası 6. aydan sonra koruyucu antikor oluşumu daha yüksek olsa da salgın varlığında aşının nakil sonrası 3.-4. aydan sonra yapılması önerilmektedir (Dr.R. Saba ve ark. 2019).

Haemophilus influenzae'ye karşı oluşan antikor yanıtı nakil sonrası azalacağından 6 aydan sonra tüm alıcılar 3 doz konjuge haemophilus influenzae tip B (Hib) ile 1-3 aylık aralıklarla aşılanmalıdır (IDSA, 2013; ECIL, 2017)

##### Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık

- Kızamık: HKHN alıcılarında şiddetli ve aynı zamanda ölümcül kızamık enfeksiyonları bildirilmiştir. Aşılanmanın amacı hastayı enfeksiyonun ciddi sonuçlarından korumaktır (EBMT, 2019).
- Kızamıkçık: HKHN alıcılarında meydana gelen şiddetli kızamıkçık hastalığına dair herhangi bir rapor yoktur. Kızamıkçık aşısının ana endikasyonu, doğurgan kadınlarda doğuştan kızamıkçığın önlenmesidir (EBMT, 2019).
- Kabakulak: HKHN alıcılarında şiddetli kabakulak meydana geldiğine dair herhangi bir rapor yoktur. Kabakulak aşısının endikasyonu bu nedenle zayıftır (EBMT, 2019).

Aşılanma durumuna bakılmaksızın hematoetik kök hücre alıcısı olan bireylere KKK aşısı kök hücre naklinden en az 24 ay sonra, graft versus host hastalığı yoksa ve bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanmıyorsa 3 ay ara ile 2 doz uygulanması önerilir (Sağlık Bakanlığı Risk Grubu Aşılamaları).

Covid 19 tanısı veya şüphesi olan bireylerde KKK aşılması ertelenmelidir.

##### Hepatit B/Hepatit A

Nakil öncesi koruyucu antikor yanıtı olsun olmasın nakil sonrası Hepatit B ye karşı antikor titresi 10 iu/ml altına düşen bireylerde

6. aydan itibaren toplam 3 doz aşı yapılması önerilmektedir (Erişkin Bağışıklama Rehberi, 2019). Hepatit A'nın endemik olduğu bölgelere seyahat durumunda veya o bölgede yaşama durumunda aşı yapılması önerilmektedir. Covid 19 pandemi döneminde aşılamaya kaldığı yerden devam edilir.

##### İnsan papilloma virüsü (HPV)

HKHN sonrası kadınların yaklaşık% 40'ında, uzun süreli takipte genital HPV enfeksiyonu görülmektedir (Shanis ve ark. 2018). HPV, kadınlarda servikal, vulvar ve vajinal kanser, erkeklerde penis kanseri, hem kadınlarda hem de erkeklerde anal kanser ve orofaringeal kanser ile ilişkilidir. Uzun süreli hayatta kalanlarda, ikinci neoplaziler, allojenik nakilden sonra önemli bir komplikasyondur. Serviks kanseri en sık görülenlerden biridir (EBMT, 2019).Nakil sonrası en yaygın tümörler olan skuamöz hücreli kanserler, HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Genital HPV hastalığı, kadınların üçte birinde ortaya çıkan allojenik nakilin önemli bir geç komplikasyonudur. HKHN'den sonra tüm kadınlar için düzenli jinekolojik muayene, servikal sitoloji ve HPV testi, HPV ile ilişkili kanserler için önlem ve genital GVHD'nin erken teşhisi ve tedavisi için bir araç olarak önerilmektedir (Majhail ve ark. 2012). HPV aşısının nakil sonrası 6-12 aydan sonra 3 doz şeklinde uygulanması önerilmektedir (Ljungman, 2011).

##### Poliovirüs

İnaktive polio aşısı nakil sonrası 6-12 aydan başlayarak 1- 2 ay ara ile 3 doz yapılmalıdır. Oral polio aşısı önerilmez (Erişkin Bağışıklama Rehberi, 2019).

##### Varisella Zoster Virüsü (VZV)

Nakil sonrası 24. Aydan sonra klinik olarak iyi, seronegatif erişkin hastalara 1 doz canlı aşı yapılabilir. Hastalarda GVHH, immun-süpresif tedavi, alta yatan hastalığın tekrarı olmaması ve 8 aydır IVIG almamış olması gerekmektedir. HKHN öncesi seronegatif olan veya VZV enfeksiyonu öyküsü olan erişkin hastalara ikinci doz da eklenebilir. HKHN alıcılarına canlı Zoster aşısı önerilmemektedir (Erişkin Bağışıklama Rehberi, 2019).

HKHN'den sonra VZV'nin önlenmesinde, antiviral profilaksi (asiklovir / valasiklovir) birincil önleme yöntemidir. Antiviral profilaksi allojenik nakilden sonra en az 1 yıl, otolog nakilden sonra 3-6 ay süreyle verilmelidir (Cordonnier ve ark. 2017).



## Türk Hematoloji Derneği Güncel Aşı Rehberi 2020

## HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI AŞILAMA ÖNERİLERİ

	Aşı isimleri*	Nakil sonrası aşı başlama zamanı	Doz sayısı ve dozlar arası süre
Konjuge Pnömonokok aşısı (PCV)	Prevenar (13 valanlı)	3-6 ay	3 doz; en az 1 ay
Polisakkarit pnömokok aşısı <sup>1</sup>	Pneumovax (23 valanlı)	12 ay	1 doz
Konjuge <i>Haemophilus influenzae</i> tip b aşısı (Hib)	ACT-Hib	3-6 ay <sup>2</sup>	3 doz <sup>3</sup> ; en az 1 ay
Difteri-Tetanoz-aselüler boğmaca aşısı <sup>4</sup> -inaktif polio aşısı (IPV)	Tetraxim (DaPT-IPV) Td (Tetadif) Boostrix Polio (Tdap-IPV) Adacell Polio (Tdap-IPV)	6-12 ay	3 doz <sup>5</sup> ; 1-2 ay ara ile
Hepatit B virüs aşısı <sup>6</sup>	EngerixB, Euvax B	6-12 ay	3 doz; 0-1-6 ay şeması ile
Hepatit A virüs aşısı	Havrix	6-12 ay	2 doz; 6 ay ara ile
Meningokok aşısı <sup>7</sup> N.meningitidis grup B N.meningitidis A,C,Y, W135	Bexsero Nimenrix, Menveo, Menectra	6-12 ay	Yaş ve kullanılan preperata göre değişir
İnaktif influenza aşısı <sup>8</sup> (IIV)	Vaxigrip Tetra Fluarix Tetra	4-6 ay <sup>9</sup>	1-2 <sup>10</sup> ; 1 ay
Kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısı (MMR) <sup>11,12</sup>	M-M-R II, Priorix	≥24 ay	1-2 doz; en az 1 ay ara ile
Su çiçeği <sup>12,13</sup>	Varilrix, Varivax	≥24 ay	1-2 doz; en az 1 ay ara ile
İnsan papilloma virüs aşısı (HPV) <sup>14</sup>	Cervarix, Gardasil	6-12 ay	3 doz; 0, 1-2, 6 aylar

\*Türkiye'de mevcut güncel aşı örnekleri (Şubat 2020)

<sup>1</sup>Son PCV'den 6-12 ay (en az 8 hafta) sonra 23 valan polisakkarit pnömokok aşısı (PPSV23) önerilir kronik GVH olanlarda polisakkarit pnömokok aşısı yerine 4. doz PCV13 uygulanır.

<sup>2</sup>Nakilden 6 ay sonra, kombine difteri-tetanoz-boğmaca-*Haemophilus influenzae* tip b aşısı şeklinde de başlanabilir.

<sup>3</sup>İlk aşı serisi sonrası güçlendirme yapıp yapılmaması konusunda aşı cevabına bakılması faydalı olabilir.

<sup>4</sup><7 yaşta hastalarda DTaP-IPV (tam doz difteri, tetanoz-aselüler boğmaca- İnaktif polio aşısı) yapılır; ≥7 yaş olan çocuk ve erişkinlerde de; DTaP-IPV aşı cevabı daha iyi olmakla birlikte uygulama 1. doz TDaP-IPV (tetanoz-azaltılmış doz difteri-azaltılmış doz aselüler boğmaca), 2. ve 3. doz Td (azaltılmış doz difteri-tetanoz) + IPV şeklinde de yapılabilir. Bu durumda IPV aşısını Türk Eczacılar Birliği'nden temin edilmesi gerekmektedir.

<sup>5</sup>3 doz tamamlandıktan 1 yıl sonra güçlendirme dozu yapılır; 10 yıl ara ile dt ile tekrar edilir.

<sup>6</sup>Aşılama sonrası anti-HBs <10 mIU/mL ise ek 3 doz aşı düşünülmelidir. Adölesan ve erişkinlerde yüksek doz aşı (40 µg) bu güçlendirme dozları için uygulanabilir.

<sup>7</sup>Farklı özellikte ve içerikte çeşitli aşıların bulunması nedeni ile her bir preperata özel öneriler dikkate alınarak aşılama yapılması uygun olacaktır (tüm meningokok suşlarını içerecek şekilde).

<sup>8</sup>≥6 aylık olan hastalarda nakilden 4-6 ay sonra (influenza mevsimine göre) ve takibinde hasta immünsüpresif olarak düşünüldüğü sürece veya ömür boyu yıllık inaktif influenza aşısı yapılır. Toplumda influenza salgını varsa nakilden 3 ay sonra da başlanabilir.

<sup>9</sup>İlk kez influenza aşısı yapılacak 6 ay-<9 yaş arası çocuklarda bir ay ara ile 2 doz şeklinde uygulama yapılmalıdır. Ağır GVH veya lenfopenisi olan hastalarda, ayrıca salgın nedeniyle ilk 6 ayda aşı yapılan hastalarda ilk dozdan bir ay sonra aşının 2. dozu yapılabilir.

<sup>10</sup>Olgu 9 yaşından küçük ise ilk yıl bir ay ara ile iki doz yapılır.

<sup>11</sup>MMR aşısı; kızamık için seronegatif hastalar ve/veya kızamıkçık için seronegatif ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalara nakilden 24 aydan sonra yapılır. GVH olan, immünsüpresif tedavi alan, altta yatan hastalığı relaps olan hastalara yapılmaz. Salgın durumlarında, nakilden 12 ay sonra, düşük düzeyde immünsüpresif alan hastalara yapılabilir.

<sup>12</sup>Son IIV dozu ile canlı atenüe aşılar olan MMR ve su çiçeği aşılarının yapılması için ideal süre 8-11 ay olmalıdır.

<sup>13</sup>Su çiçeği aşısı, seronegatif hastalarda yapılır; GVH olan, immünsüpresif tedavi alan, altta yatan hastalığı relaps olan hastalarda kontrendikedir.

<sup>14</sup>>9-45 yaş arası

Aşı Türleri: Üç tür aşı vardır ve immünsüpresif hastaların kullanımı için lisanslı değildir (EBMT, 2019).

1. Canlı zayıflatılmış suçiçeği aşısı: Düşük titreli bir VZV aşısıdır (Varivax®, Varilix®). Aynı aşıda kızamık, kabakulak ve kızamıkçık ile kombinasyon halinde mevcuttur.

2. Canlı zayıflatılmış zoster aşısı: Yüksek titreli bir aşıdır (Zostavax®). Suçiçeği aşısından 14 kat daha fazla virüs içerir. Tüm kılavuzlarda bu aşı, HKHN hastalarında kontrendikedir.

3. Adjuvanlanmış VZV alt birim aşısı (Shingrix®) (de la Serna ve ark.2018; Sullivan ve ark.2018), AS01B adjuvanı

ile karıştırılmış rekombinant VZV gE antijeninden oluşur. Son zamanlarda FDA (Ekim 2017) ve EMA (Mart 2018) tarafından 50 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde herpes zoster (HZ) ve herpetik sonrası nevraljinin önlenmesi için onaylanmıştır. 60 gün arayla iki doz halinde IM uygulanır.



Yapılan çalışmalarda her iki aşı da zosterin önlenmesinde % 68-64, post-herpetik nevralji% 89-84, VZV ile ilişkili hastaneye yatışlarda% 85 ve diğer VZV komplikasyonlarında % 78-75 oranında yüksek bir aşı etkinliği göstermiştir. Bu çalışmaların olumlu sonuçları muhtemelen otolog HKHN'den sonra VZV komplikasyonlarının önlenmesini değiştirecektir (EBMT,2019).

#### **Pnömonok**

Nakilin birinci yılında özellikle de steroid alan ve Graft Versus Host hastalığı (GVHH) olan hastalarda PPSV23 aşısına yanıt oranları düşüktür. PCV13 aşısı PPSV23 (Poli-sakkarit Pnömonok) aşısına göre daha immunojeniktir. Bu nedenle PPSV23'den daha önce yapılmasında fayda vardır. 3 doz PCV13 (Konjuge Pnömonok) aşısı sonrası 1 doz PPSV23 yapılarak yanıt artırılabilir. Her aşı arasında en az 4 hafta olmalıdır. Nakil sonrası ilk 3 ay içinde aşılama başlanması nakil sonrası geç döneme (>9ay) göre benzer yanıt oranları ile sonuçlandırıldığı için hastalara erken dönem aşı tavsiye edilmelidir (Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019).

Hematopoetik Kök Hücre alıcıları için PCV13 Aşılama Şeması yaştan ve aşılama durumundan bağımsız olarak; nakil sonrası 6. ayda başlamak üzere 2 şer ay arayla 3 doz PCV13 uygulanır. Nakil sonrası 24. ayda graft versus host hastalığı olmayanlarda PPSV23 aşısı uygulanır (Sağlık Bakanlığı Risk Grubu Aşılama).

DSÖ'nün 16 Nisan 2020 de Covid 19 pandemisinde çıkartmış olduğu kılavuza göre bu dönemde pnömonok aşısının yapılması ile ilgili bir kontrendikasyon bulunmamaktadır.

#### **Difteri-tetanos-boğmaca**

Çevrede tetanosa maruz kalma, HKHN hastaları için gerçek bir risktir, bu nedenle nakil sonrası aşılamanın amacı hastayı korumaktır. Difteri temelde ortadan kaldırılmıştır ancak devam eden aşılama bağışıklık için kritik öneme sahiptir. Difteri vakaları 2009'dan 2014'e kadar Avrupa'da % 280 artışla görülmüştür. 30 yıldan uzun süredir difteri görülmeyen İspanya gibi ülkelerde difteri vakalarının yeniden ortaya çıkması ise endişe vericidir (Jane ve diğerleri 2018).

HKHN'de boğmaca hakkında yayınlanmış çok sınırlı veri vardır ve yetişkinlerde KHN sonrası ciddi veya ölümcül boğmaca enfek-

siyonu vakası bildirilmemiştir. Bu nedenle bu hastalarda aşılamanın amacı, HKHN hastalarına boğmaca bulaşmasından kaçınmaktır (EBMT,2019).

Aşılar; difteri toksoid oranı azaltılmamışsa TD, azaltılmış ise Td diye tanımlanır. Nakil sonrası 6. aydan sonra yapılan 3 doz aşı ile antikor oluşumu %85-100 olduğundan 6.aydan itibaren başlamak üzere 4-8 hafta ara ile en az 3 doz yapılmalıdır. Yanıt oranları otolog ve allojeneik nakil sonrası benzerdir. Nakil sonrası erken veya geç dönem aşılama benzer yanıt oluşturmaktadır. (Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019). Covid19 riski ve tanısı yoksa aşılama devam edilmelidir.

#### **COVID 19 aşılması**

Avrupa Hematoloji Derneğinin(EHA) web sayfasında 'Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, COVID-19 aşısının sağladığı koruma daha düşük olabilir. B hücre deplesyonu veya HKHN sonrası hastalarda, diğer aşılarla benzer şekilde 3-6 aylık bir aralık tutulmalıdır' şeklinde önerileri yayınlanmıştır. Bahsedilen öneriler mRNA aşıları baz alınarak hazırlanmıştır.

#### **HKHT alıcılarında kontrendike aşılar**

BCG, oral poliovirus aşısı, intranasal influenza aşısı, kolera aşısı, oral tifo aşısı, i.m. tifo aşısı, zoster aşısı kontrendikedir.

#### **Aile bireylerinin aşılması**

HKHN yapılan hastaların aynı evde yaşayan aile bireylerinin ve sağlık personelinin rutin aşıları yapılmalıdır. Oral polio aşısı Gis'ten yayılacağı için yapılmamalıdır. Suçiçeği aşılması mutlak kontrendike değildir ancak döküntü oluştuysa hastadan uzak durulmalıdır. Mutlaka önerilen bir aşı da influenza aşısıdır (Dr.R. Saba, Dr. İ. Karadoğan, Hematolog 2019).

#### **Sonuç**

Sonuç olarak aşılama HKHN sonrası enfeksiyon gelişimini önlemek için iyi bir seçenektir ve rutin bir uygulama olarak düşünülmelidir. HKHN hastaları nakil sonrası aşılanmamış kabul edilmeli ve uygun aşılar ile kayıt altına alınarak aşılanmalıdır. Aşılama programı sadece hastaları değil hastaya bakan sağlık çalışanlarını ve hastayla birlikte yaşayan aile bireylerini de kapsamalıdır.

#### **Kaynaklar**

- Brockhoff R., Akan H., Duarte R., Hönl M., Klimko N., Mellinshoff S. C., Pagano L., Pagliuca A., Verweij P., Cornely O. A., Recommendations for COVID-19 vaccination in patients with hematologic cancer, <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-hematologic-cancer/>, Erişim: 11.03.2021
- Bolaman A. Z., (2014), Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Aşı Uygulamaları, 8. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi,(Antalya), Kongre Kitabı,87-91
- Cordonnier C., Mikulskac M., Einarsdottir S., Cesario S., Ljungman P., 2017 ECIL 7 vaccine guidelines, The Lancet Infectious Diseases, Volume 19, Issue 7, July 2019, S:694-695, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309919302774?via%3Dihub>, Erişim: 11.03.2021
- Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesario S., et al., Vaccination of Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL), Lancet Infect Dis, 2019;19, s:200-212
- Ljungman P., Cordonnier C., Einsele H., et al., Vaccination of Hematopoietic Cell Transplant Recipients, Bone Marrow Transplant, 2009;44, s:521-526
- Majeed A., Harris Z., Brucks E., et al., Revisiting Role of Vaccinations in Donors, Transplant Recipients, Immunocompromised Host, Travelers and Household Contacts of Stem Cell Transplant Recipients, Biol Blood Marrow Transplant, 2020;26, s: 207-220
- R. de la Cámara, Vaccinations, The EBMT Handbook 2019, 207-219 ps://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5\_29
- Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al., 2013 IDSA Clinical Practice for Vaccination of the Immunocompromised Host, Clin Infect Dis, 2014;58, s:44-100
- Saba R., Karadoğan İ.,(2019) Kök Hücre Nakli Sonrasında Aşılama, Özsan G. H. (Ed.), Hematolojik Kök Hücre Nakli 198-202, Galenos Yayınevi
- Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Risk Grubu Aşılama, [http://www.istanbulsglik.gov.tr/w/sb/asi\\_programlari/docs/risk-grubu-asilamalari.pdf](http://www.istanbulsglik.gov.tr/w/sb/asi_programlari/docs/risk-grubu-asilamalari.pdf), Erişim:11.03.2021
- Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu, Erişkin Bağışıklama Rehberi, <https://www.ekmud.org.tr/files/uploads/files/eriskin-bagisiklama-rehberi-v-2-2019.pdf>, Erişim: 11.03.2021

# Transplant Sürecinde Sık Kullanılan İlaçlar ve Etkileşimleri

İlke BIÇAKÇI

Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul

**E**ş zamanlı verilen bir ilacın farmakolojik etkisinin başka bir ilaç tarafından değiştirilme olasılığı, ilaç etkileşimi olarak tanımlanır. Bu durum etkilenen ilacın artmış aktivitesine yol açıp toksisite ile sonlanabilir veya ilacın azalmış aktivitesi sonucunda tedavi başarısızlığına yol açabilir. İki ilacın kombinasyonu yeni bir etkinin ortaya çıkmasına da yol açabilir. Mesela kaspofungin ve siklosporin birlikte kullanımı artmış karaciğer testlerine yol açabilir.

Bu hasta popülasyonlarında olan böbrek, karaciğer disfonksiyonu, kötü beslenme durumu, değişen protein bağlama kapasitesi gibi komorbitedeler ilaç etkileşim riskini daha da arttırır.

İlaç etkileşimleri farmakokinetik veya farmakodinamik olarak iki şekilde kategorize edilir.

## 1- Farmakodinamik İlaç Etkileşimi

İki ilacın fizyolojik aktivitesinden kaynaklanır, farmakodinamik etkileşim aditif, sinerjistik veya antagonistik olabilir. Bunun sonucunda bir ilacın artmış ya da azalmış etkisi veya yan etkisi görülür.

## 2- Farmakokinetik İlaç Etkileşimi

İlacın veya metabolitinin emilim, dağılım, metabolizma veya eliminasyonundaki değişiklikler sonucunda değişmiş konsantrasyonundan kaynaklanır.

Farmakokinetik ilaç etkileşimi ilacın vucutta dağılımını etkiler. Bir ilaç alındığında emilim, dağılım, metabolizma, atılım gibi çeşitli süreçlerden geçer. İki ilaç arasında ki etkileşim bu fazlardan herhangi birini etkiler, mesela hepatik ilaç biyotransformasyonunu, renal klerensini yada plazma proteinlerine bağlanmayı.

## Sitokrom Mikrozomal Enzim Sistemi

CYP mikrozomal enzim sistemi, bir hemoprotein ailesi olup endojen substratların oksidatif transformasyonundan sorumludur. Bu enzimler esasen karaciğerde olmak üzere daha düşük oranda akciğer, böbrek, bağırsak ve beyinde de bulunur. CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 bunlar ilaç metabolizmasında en büyük rol oynayan enzimlerdir. CYP ilişkili ilaç etkileşimi sonucunda enzim inhibisyonu ve enzim indüksiyonu olur. İnhibisyon sonucunda ilaç metabolizması inhibe olup artmış serum konsantrasyonuna uzamış yarılanma ömrüne yol açıp özellikle siklosporin ve takrolimus gibi dar terapötik indeksi olan ilaçlarda artmış toksiteye yol açar.

İnhibisyon sonucu biyoavailitesi artan substratlara örnekler benzodiazepinler, sikrolimus, takrolimus, sirolimus, nonsedatif antihistaminikler, kalsiyum kanal blokerleri, HMG CoA Redüktaz inhibitörleri ve etoposid, ifosfamid, siklofosfamid gibi antineoplastik ajanlar.

### P glukoprotein sistemi

P glukoprotein mutidrag rezistan gen (MDR1) ürünü olan ATP bağımlı plazma membran transportudur. Böbreklerde proksimal tubuler hücrelerde, hepatositlerde safra kanalükür membranda, kan beyin bariyerinde endotel hücrelerde, kan testis bariyer endotel hücrelerde bulunur. Birçok ilacın örneğin siklosporin gibi renal tubul ve intestinal hücrelerde ekskresyonunu artırır. P glukoprotein aktivitesini inhibe eden veya indükleyen bir ajan p glukoprotein substratının klerensini artırır veya azaltır.

Bağırsak ve karaciğerdeki bu etkileşimler sonucunda oral alınan birçok ilaç için pre-sistemik firstpas metabolizması önemli bir sorundur. İlaç oral olarak alındığında önce bağırsaktan emilir sonra karaciğer aracılığıyla sistemik dolaşıma geçer. First-pas metabolizması hem gastrointestinal mukosa hemde karaciğer olur. İntestinal mukozada ki CYP450 enzim sistemi ilaç mekanizmasını ya inhibe eder ya da indükler. İnce bağırsakta ki P Glukoprotein Transporter Sistemi bir efluks pompası gibi çalışıp ilaç absorpsiyonuna engel oluşturur. İlaç karaciğere ulaştığında hepatik CYP450 sistemi önemli bir kısmını ya oksidize eder yada azaltır. Bu yüzden transplant kullanılan ilaçları oral formdan iv forma veya iv formdan oral forma geçirirken doz değişikliği yapmak gerekir. Erişkinlerde yaygın First-pas metabolizmasında geçen ilaçlara örnek olarak kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) ve flukonazol verilebilir.

### Tedavi spesifik etkileşimler

#### Kemoterapi

Hazırlık rejiminde kullanılan bazı kemoterapötik ajanlar örneğin busulfan, etoposid CYP450 enzim sistemine bağlıdır. Siklofosfamid gibi ajanlar fonksiyonel olmak için pro-drag formundan aktif metabolit formuna dönmek zorundadır. Bu noktalarda ki yarışmalar ve ilaç etkileşimleri hazırlık rejimi sırasında sorun oluşturabilir.

#### Alkilleyci ajanlar

##### Busulfan

20 yıldan fazladır hazırlık rejiminde kullanılan alkilleyci ajandır. Busulfan karaciğer esas olarak glutatyon estransferaz ile metabolize olur. Her ne kadar hayvan çalışmaları

kararı CYP450 sisteminin Busulfanın oksidatif metabolizmasında rol almadığını gösterse de CYP3A4 indikleyicileri örneğin fenitoin busulfan metabolizmasını etkilemektedir. Busulfanın terapötik indeksi dardır. Oral olarak verildiğinde yakın farmokinetik monitörizasyon önemlidir. Oral busulfan iyi emilmez ve hepatik first-pas metabolizmaya maruz kalır. Bunun sonucunda düşük sistemik konsantrasyon olurken portal sistemdeki yüksek konsantrasyon veno-oklizif hastalığa yol açar. Bu yüzden birçok merkez intravenöz dozlamaya geçmiştir.

Busulfan en önemli etkileşim fenitoin, paresetamol, metronidazol ile gösterir. Busulfan kan ve beyin bariyerini geçer nöbet eşliğini düşürür. Epilepsi için kullanılan fenitoin busulfan seviyelerini düşürmektedir. Yüksek doz busulfanda antiepilektif olarak levitasetam önerilmektedir. Metronidazol busulfanın düzeylerinde %80 artışa yol açmaktadır. Eğer metronidazol busulfan ile beraber kullanılırsa busulfan tedavisi tamamlandıktan 72 saat sonra başlanmalıdır. Asetaminofen busulfan ile etkileşimi olan başka bir ilaçtır. Busulfanın metabolizmasını inhibe eder. Bu yüzden busulfandan 72 saat önce ve sonra asetaminofen verilmelidir.

##### Karmustin

Alkilleyci bir ajan olup, karaciğerdeki CYP1A2 enzim sistemiyle metabolize edilir. İlacın çoğu renal atılır. %6-10 karbondioksit olarak ekspre edilir. Az sayıda gösterilmiş farmakodinamik ilaç etkileşimi mevcuttur.

##### Siklofosfamid

Alkilleyci bir ajan olup karaciğerdeki CYP450 enzim sistemiyle metabolize olur. Kemik iliği nakli yapılan 103 hastalık retrospektif bir çalışmada hazırlık rejiminde uygulanan siklofosfamidın nakilden sonra 2 hafta düşük siklosporin düzeylerine yol açtığı gösterilmiştir. Bu durumun siklofosfamid uygulanmasından 24 saat sonra başlayan oto indüksiyondan kaynaklandığı ifade edilmiştir. İki ilaç birlikte kullanıldığında siklosporin düzeyinde değişiklik hızlı oluşur. Bu yüzden siklosporin düzeyinin monitörize edilmesi gerekir. Takrolimus ile de benzer durum söz konusu olabilir. Aprepitant CY3A4 inhibitörüdür. Hazırlık rejiminde bu-cy ya da cy-tbı kullanıldığı bir çalışmada kullanılması siklofosfamid farmakokinetiğinde anlamlı değişikliğe yol

açmamıştır. Bu yüzden hazırlık rejiminde siklofosfamidın kullanıldığı hazırlık rejimlerinde aprepitant kullanılabilir.

##### Melfelan

Kemik iliği nakli hastalarında ilaç-ilaç etkileşimi konusunda yeterli veri yoktur.

##### Tiotepa

Karaciğerde CYB2B6-CYB3A4 enzimleriyle metabolize olur. Bu enzim düzeyinde etkileşim olabilir.

##### Karboplatin

Böbrek ile atılır. Vucut yüzey alanına göre değil, AUC göre doz hesaplanması yapılmalıdır. Böyle hesaplanırsa toksite daha az olur. Fenitoin ile beraber kullanıldığında fenitoinde doz düşüklüğüne sebep olur. Karboplatin aminoglukozid ile beraber kullanıldığında iştme kaybına yol açar.

##### Etoposid

Cyb450 enzim sistemiyle karaciğerde metabolize olur. Bu yüzden bu enzim sistemiyle metabolize olan ilaçlarla etkileşim riski vardır.

##### Fludarabin

%40-60 böbreklerle atılır. İlaç etkileşimi minimaldir. Busulfan ile kombinasyonunda iki ilaç arasında önemli bir etki yoktur.

### İmmünsupresif ajanlar

Kalsinörin inhibitörleri ve sirolimus karaciğerde CYP3A4-5 izoenzim sistemiyle metabolize edildiği için önemli ilaç-ilaç etkileşimine sahiptir. Azol antifungaller metronidazol proton pompa inhibitörleri ile önemli etkileşimi vardır. Bu ilaçlar beraber kullanıldığında kalsinörin inhibitörünün düzeyi artar. Bu yüzden düzey takibi yapılmalıdır. Kalsinörin inhibitörleri oral alındıktan sonra enzim sistemi metabolizması sonucu ilacın %25-50 si kullanılabilir halde kalır. Bu yüzden oral formdan iv forma çevrilirken doz %50 veya 3/1 oranında azaltılmalıdır.

##### Takrolimus

Bir kalsinörin inhibitörü olup hücre aktivasyonunu önler. Siklosporinden yüzkeze daha fazla immünsupresif aktiviteye sahiptir. Karaciğerde ve bağırsaktaki CYP3A4 enzim sistemiyle metabolize olur. Epidermal hücre defekti olduğunda takrolimusun

topikal emilimi artar. Bu gibi durumlarda kan düzeyi takip edilmelidir. Antifungal azoller serum takrolimus düzeyinin artışına yol açarlar. Proton pompa inhibitörleri ile beraber kullanıldığında düzeyi artar. Proton pompa inhibitörlerinde rabeprazol tercih edilmelidir. Eğer yoksa düşük doz omeprazol kullanılabilir.

(Omeprazol önerilen doz 20mg)

#### **Siklosporin**

Takrolimus gibi esas olarak karaciğer ve bağırsaktaki CYP3A4 enzim sistemiyle metabolize olur. Bağırsak p glukoprotein substratı olarak yol alır. Bir çalışmada intestinal p gluko protein miktarı oral siklosporin farmakokinetiğinde %17 oranında değişkenliğe yol açmıştır. Kortikosteroidler CYP3A4 substratlarıdır. CYP3A4 kortikosteroidler tarafından inhibe edilmelidir. Bunu memetilprednizolon ve prednizolon yapmaktadır. Bu durum iki ajanında kan düzeyinin artmasına yol açmaktadır. Bu yüzden siklosporin ve kortikosteroid birlikte kullanıldığında kortikosteroid aşırı etkisine dahil hasta gözlemlenmelidir. Siklosporininde kan düzeyi izlenmeli. Sirolimus ile birlikte kullanımında sirolimus düzeyinde artışa yol açar. Böbrek transplant hastalarında yapılan bir çalışmada siklosporin ve sirolimus aynı anda verildiğinde sirolimusun düzeyleri anlamlı oranda yüksek çıkmıştır. Bu yüzden sirolimusun oral siklosporinden 4 saat sonra verilmesi önerilmektedir.

Takrolimus P450 metabolizması için siklosporin ile yarışmaktadır. Bu yüzden bir ilaçtan diğerine geçiş yaparken takrolimus veya sirolimus 24 saat öncesinde kesilmelidir.

#### **Sirolimus**

Yapı olarak kalsinörin inhibitörlerine benzemekle birlikte farklı etki mekanizması mevcuttur. FK PROTEİN 12 bağlanır. Mama- lia-target 12 ile kompleks yapar. Sitokinlere karşı t hücre cevabını bloke eder. B hücre profelasyonu ve immunglobulin bloke eder. Karaciğerde CYB3A sistemiyle metabolize olur. Yarılanma ömrü uzun olduğu için ilaç etkileşimleri olduğunda ilaç düzeyi değişiklikleri geçikir. Azol kortikosteroid siklosporin sirolimus düzeyinin artışına yol açar. Fenitoin sirolimus düzeyini düşürür. Takrolimus ile birlikte verildiğinde takrolimus düzeyinin düşüklüğüne yol açar.

#### **Kortikosteroidler**

CYB3A4/3A5 indükleyici ve substratı olarak etki ederler. Stereoid ile birlikte takrolimus veya sirolimus kullanıldığında bu ilaçların düzeyi takip edilmeli stereoid toksitesi yönünden izlenmelidir. Steroid tedavisi alan yaşlı hastalarda eş zamanlı flurokilonolon kullanılması durumunda tenderit riski artmaktadır. Amfoetirisin B ile birlikte kullanılması durumunda hipokalemi riski artmaktadır.

#### **Metetoreksat**

CYB450 sistemi metetoreksat sisteminde önemli bir rol oynamaz. Benzer antifolat mekanizmalarını kullanan ilaçların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

#### **MMF**

En önemli etkileşimi siklosporin ile olmaktadır. Siklosporin MMF nin plazma düzeyini düşürmektedir.

#### **Anti Fungaller**

##### **Azoller**

Kemik iliği transplantasyonunda yaygın olarak kullanılır. En önemli etkileşim siklosporin ve takrolimus iledir. İlaça başladıktan 48-96 saat sonra artmış düzeylere ulaşır. Önemli etkileşim vorikonazol ile sirolimus arasındadır. Bu iki ilacın birlikte kullanılması kontrendikedir. Çünkü sirolimusun ciddi yüksek kan düzeylerine yol açar. Birlikte kullanılması durumunda sirolimus dozu %90 azaltılmalıdır. Azol antifungaller takrolimus ve siklosporinin oral biyoyararlanımını arttırırlar. Bu yüzden iv formdan oral forma geçerken doz azaltımı yapılmalıdır. Azollerin kullanımında diğer önemli bir durum uzamış q-t de uzama riski artar .

##### **Flukonazol**

Kortikosteroidler, proton pompa inhibitörleri ve narkotikler flukonazol ile etkileşime girer. Bir çalışmada flukonazolun metadon ile beraber kullanılması durumunda metadon düzeyi %35 artmıştır. İki ilacın beraber kullanıldığında hastalar sedasyon açısından dikkatli izlenmelidir. Fenitoin ile birlikte kullanımında artmış fenitoin düzeyine yol açarlar.

Allogenik transplantasyonda flukonazol ve kalsinörin inhibitörü arasında etkileşim önemli durumdur. Birçok merkez bildir-

mektedir fakat bu etkileşim miktarı itrakonazol, vorikonazolden daha düşüktür.

Kemik iliği transplantasyonunda 400 mg flukonazol uygulaması ile siklosporin takrolimus uygulamaları arasında farmakodinamik çalışması yapılmış. Takrolimus ve siklosporin düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiş. Fakat oral alımında aynı durum gözlemlenmemiştir. Bunun cevabı CYP3A4 izoenzimlerinin dağılımı ile ilgili. CYP3A4 karaciğerde izoenzimlerin %30 nu bağırsakta %70 oluşturmaktadır.

Flukonazol CYB3A4 susbtratinı inhibe ettiği için serum takrolimus düzeylerinde yükselmeye yol açabilir. Sonuç olarak oral verildiğinde siklosporin ve takrolimus doz azaltılmalıdır. İv uygulandığında buna gerek yoktur.

##### **Vorikonazol**

Karaciğer CYP sistemi ile yaygın şekilde metabolize olduğu için önemli ilaç etkileşimlerine yol açar. Omeprazol ile birlikte kullanıldığında maksimum önerilen doz 40mg/gun. Önerilen ilaçlar lansoprozol, pantoprozol ve h2 blokerleridir. Fenitoin ile birlikte kullanıldığında ilaç düzeyleri takip edilmelidir. Fenitoin dozu %60 azaltılmalı, vorikonazol dozu 200 mg dan 400 mg çıkılmalıdır. Levitirasetam kullanılması önerilmektedir.

##### **Posakonazol**

Daha az ilaç-ilaç etkileşimine yol açar. Fenitoin ile etkileşimi sonucunda azalmış posakonazol düzeyleri oluşur. Bu yüzden fenitoin dozunda %20 azaltma önerilir. Gastrik asitideyi değiştiren proton pompa inhibitörleri h2 bloklar posakonazolun sistemik maruziyetini azaltır. Posakonazol biyoyararlanım yemeklerle etkileşir. Yağlı ve asidik yiyecekler emilimi artar.

##### **Ekinokandinler**

###### **Kasporfungin**

Kasporfunginin önemli ilaç etkileşimi minimaldir. Yapılan bir çalışmada siklosporin kasporfungin AUC %30 arttırmıştır. Fakat serum konsantrasyonları normal bulunmuştur. Kasporfungin takrolimus düzeyini daha fazla oranda düşürülür. Her kasporfungin CYP450 sistemiyle metabolize olmasada bu enzim sistemi indükleyen ilaçlarla beraber kullanıldığında 70mg/gün kullanılır.

malıdır. Kaspofungin CYB450 enzim sisteminin ne inhibitörüdür nede substratıdır. Amfoterasin B ve MMF ile etkileşimi yoktur. Takrolimus ile birlikte verildiğinde ilacın düzeyini düşürür. Bu yüzden takrolimus düzeyinde artış yapılması gerekir

#### **Mikafungin**

Siklosporin ile etkileşim yapmaz. Siklosporin alan hastalarda tercih edilen ekinokandindir.

Sirolimus ile etkileşimi vardır. Mikafungin ile birlikte sirolimus kullanıldığında sirolimusun AUC %20 artmaktadır. Bu yüzden ilaç düzeyi takibi doz ayarlaması gerekir.

#### **Benzodiazapinler**

Birçok benzodiazapin CYB3A4 enzimleriyle metabolize olur. Azol antifungal ile birlikte kullanıldığında bu ilaçların düzeyi ve sedasyon riski artar.

Lorezepam antiemetik protokoller içinde sıklıkla kullanılır. Konjugasyonlar elimine edilir. Bu yüzden CYB3A4 modulatorleri ile etkileşime girmez. Benzer şekilde oksezezan ve temazezan CYB3A4 ajanlarıyla güvenle kullanılabilir.

#### **Opid Analjezikler**

Fenil pipredin grubu opoidler. CYB3A4 enzimleriyle yaygın olarak enzim edilir. Bu izoenzimleriyle beraber kullanıldığında serum düzeyi artar. Bu durumda hastalar aşırı sedasyon ve solunum yetmezliği yönünden dikkatli izlenmelidir.

#### **Florokinolonlar**

Kalsiyum magnezyum gibi divalen katyonlarla birlikte alındığında emilim azalır. Bu yüzden anti asit gibi ilaçların alımından 2 saat önce veya sonra alınmalıdır.

#### **Metranidazol**

Karaciğerde önemli oranda metabolize edilir. Busulfan ile birlikte kullanılırsa ilacın düzeyinin yüksekliğine yol açar. Yine aynı şekilde siklosporin takrolimus sirolimus düzeyinin artışına yol açar.

#### **Antiviraller**

##### **Asiklovir-Valasiklovir**

Asiklovirin önemli bir ilaç etkileşimi yoktur. Aynı şey valasiklovir içinde geçerlidir.

##### **Gansiklovir-Valgansiklovir**

Böbrek transplant alıcılarında yapılan çalışmada MMF ile gansiklovir arasında etkileşim bakılmış klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Gansiklovir ile imipenem arasında önemli bir non farmokodinamik etkileşim bulunmaktadır.

Gansiklovir ve imipenem birlikte verildiği 6 hastada genelize nöbet oluşmuştur.

Foscarnet q-t intervalinde uzamaya yol açar, bu yüzden q-t intervalinde uzamaya yol açan ilaçlarla beraber kullanıldığında dikkat edilmelidir.



# Transplant Hastalarında Kas Erimesi ve Güçsüzlüğünün Önlenmesi ve Önemi

Emine DÜBÜŞ

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon

## Hematopoetik kök hücre nakli (HKNH)

Yaşamı tehdit eden hematolojik, onkolojik, immünolojik ve herediter hastalığı olan hastaların yüksek oranda fayda gördüğü iyileştirici potansiyeli yüksek bir tedavi şeklidir. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) olan hastalar aynı zamanda immün mekanizmalar, hazırlık rejimlerinde kullanılan ilaçlara bağlı toksisite ve uzun hastanede kalış sürelerine bağlı olarak ortaya çıkan nakil ilişkili mortalite ve morbidite açısından yüksek risk taşımaktadır. Nakil stratejileri ve destekleyici bakımdaki gelişmeler nakil sonrası sağ kalımı artmıştır. Aynı zamanda; akut ve kronik komplikasyonlar için önemli riskler de söz konusudur.

Nakil sonrası her organda geç yan etkiler gelişebilir. Otolog nakil yapılan hastaların, geç komplikasyonlarla karşılaşma riski daha azdır. Allojenik nakil yapılan hastalarda ise, gvhd riski söz konusudur.

## Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı (cGVHD)

Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonunu (allo-HSCT) takibe geç nüks etmeyen morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Genellikle sistemik skleroz, Sjögren sendromu veya sistemik lupuseritematozus gibi diğer otoimmün hastalıklara benzeyen semptomları olan bir alloimmün ve otoimmün bozukluktur. Tedavisi genellikle immünosüpresif ilaçların uzun süreli kullanımını gerektirir. Yaşam kalitesi (QOL) fonksiyonel, beslenme ve duygusal bozukluktan büyük ölçüde etkilenir. Özellikle allo-HKHN hastalarında yaygın olan yağsız vücut kütlelerinde bir azalma, kilo kaybı ve yetersiz beslenme, cGVHD'nin aktif ve yaygın bir formuna düşük performans durumuna sahip hastalarda daha belirgindir.

## Sarkopeni nedir?

2010 yılında klinik pratiğe uyum tanımı Avrupa Birliği Geriatri Derneği'nin (EUGMS) kurduğu Yaşlılarda Sarkopeni Avrupa Çalışma Grubu (EWGSOP) tarafından yapılmıştır. Fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü sonuçlara yol açabilen, jeneralize ve progresif kas kütlesi ve kuvvet kaybı ile karakterize bir sendromdur.

## Sarkopeni nedenleri

Multifaktöryeldir; Yaşlanma, Kadın cinsiyet, Genç yaşlardaki kas gelişimi ve bazal kas kütlesi, Beslenme bozuklukları, Fiziksel inaktivite, D vitamini eksikliği, Komorbid kronik hastalıklar ve Bazı ilaçlar sarkopeni gelişiminde rol oynar.

## Sarkopeni Evreleri

- 1. Presarkopeni evresi:** Kas gücü ve fiziksel performans etkilenmemiştir ama kas kütlesi azalmıştır.
- 2. Sarkopeni evresi:** Kas kütlesinde azalmayla birlikte kas gücü veya performans azalmıştır.
- 3. Ağır sarkopeni:** Kas kütlesi, kas gücü ve performansın hepsinde azalma vardır.



Kas kütlesi ve gücü bir ömür boyunca değişir - genellikle gençlik ve genç yetişkinlikte büyüme ile artar, orta yaşta korunur ve sonra yaşla birlikte azalır. Genç yetişkinlikte (~ 40 yaşına kadar), erkeklerde kadınlardan daha yüksek olan maksimum seviyelere ulaşılır. 50 yaşın ötesinde, bacak kası kütlesi kaybı (yılda %1-2) ve güç kaybı (yılda %1.5-5) bildirilmiştir.

#### **Kas kütlesi, gücü ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan testler**

Kas kütlesi;Biyomekanik analiz (BIA), Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) Antropometrik ölçümler, Kas gücü; El sıkma gücü testi. Fiziksel performans; Kısa fiziksel performans bataryası (KFPB), Kalk ve yürü testi ve Yürüme hızı testleriyle değerlendirilmektedir.

#### **Sarkopeni neden önemli?**

- Düşme riskinin ve günlük yaşam aktivitelerini yerine getirme kabiliyetinin önemli bir belirleyicisidir. Beraberinde bir çok sağlık sorunları getirir.
- Sakatlığa, bağımsızlık kaybına ve ölüme yol açar.
- Morbidite, mortalite ve sağlık bakımı harcamaları üzerindeki etkisi nedeniyle artık araştırma ve kamu politikası tartışmalarının ana odağı haline gelmiştir.
- Mali açıdan, sarkopeni sağlık hizmetleri için maliyetlidir.
- ABD'de sarkopeniye bağlı engellilik durumunun sağlık sistemine maliyetinin 18 milyar dolardan fazla olduğu düşünülmektedir.
- Kanseri hastalarında sarkopeni sıklığı %11 - 74 arasında değişen oranlarda belirtilmektedir.
- Kanseri hastalarında kas kütlesi kayıpları kötü prognoz (olumsuz seyir) ile ilişkilidir.
- Sarkopeni durumu cerrahi süreç ve sonuçları da olumsuz etkilemektedir.
- Sarkopeni, bazı ülkelerde bakımı faturalandırmak için kullanılabilen ICD-10-MC Tanı Kodu ile resmi olarak bir kas hastalığı olarak tanınmaktadır.

#### **HKHN'den sonraki ilk 2 yıl boyunca sarkopeni (düşük kas kütlesi), önemi**

Habis olmayan hastalıkları olan kişilerde fiziksel engellilik ve erken mortalite ile ilişkilidir. HKHN uygulanan hastalarda NRM(-yüksek relaps dışı mortalite)'nin ve kötü genel sağlığın bir göstergesidir. Sağlık-ekonomik sonuçlar üzerinde potansiyel etkileri ile, HKHN'den önce tedavi kararlarını kolaylaştırmak ve HKHN sonrası tedaviye bağlı komplikasyon riskini azaltmak için nakil sonrası sarkopeni önemlidir.

#### **HKHN ortamında sarkopeni sebepleri**

Otolog HKHN uygulanan hastada, düşük kas kütlesi daha fazla sayıda hastanede kalış günü ile ilişkilidir. Allo-HKHN'den sonra uzun süreli sağ kalanların yaklaşık %20'sinde görülür. Fiziksel hareketsizlik, düşük protein enerjisi alımı, malnütrisyon, kortikosteroid tedavisi, D vitamini seviyeleri ve HKHN, cGVHD ile ilişkilidir.

#### **CGVHD'de sarkopeni**

İmmüno-supresif tedavinin yoğunluğu, önceki sistemik immüno-supresif tedavi sıralarının sayısı, CGVHD şiddeti klinisyen ve hasta, azalmış fiziksel fonksiyon-yatak istirahati, tek başına veya diğer ajanlarla kombinasyon halinde CGVHD tedavisinin temelini oluşturan kortikosteroid tedavisi ile ilişkilidir.

HKHN hastalarında; 1 haftalık yatak istirahati sırasında kas güçsüzlüğü %9-15 oranında azalır. Yorgunluk ve halsizlik fonksiyonel bozukluğuna neden olur, düşük aktivite seviyeleri ve uzatılmış yatak istirahati, kas katabolizmasına ve atrofiye katkıda bulunur, Gvhd'de kullanılan siklosporin a ve glukokortikoidler kas toksisitesi ile ilişkisi vardır.

#### **Sarkopeninin önlenmesi**

Egzersiz, diyet ve beslenme desteği, D vitamini tedavisi, hormonal tedaviler, kreatin, renin anjiyotensin sistemi, inhibitörler, antioksidan tedaviler, uzun zincirli Omega-3 yağ asitleri

#### **1- Egzersiz**

##### **HKHN'de egzersiz kapasitesini azaltan etmenler**

Beslenme bozuklukları, mobilite ve günlük yaşam aktivitelerinde bozukluklar, trombotopeni azalmış kemik mineral yoğunluğu

ve yüksek riskli ilaç uygulamaları, Gvhd tedavisinde kullanılan kortikosteroidler kas proteinlerinde hızla bir azalmaya ardından protein sentezini inhibe ederek kas atrofisine neden olur.

#### **HKHN uygulanan bireylerde egzersizlerin faydaları**

Orta yoğunlukta aerobik egzersiz nakil sürecinde trombosit ve/veya eritrosit ihtiyacını azalttığı ve hastanede kalış süresinin kıaldığı, akut egzersiz sonrası nötrofil düzeyinde artış ve bu artışın saatler boyu sürdüğü, HKHN öncesi kardiyopulmoner uygunluğun hastanede kalış süresi, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu, HKHN öncesi egzersiz kök hücre mobilizasyonuna olumlu katkısı olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.

#### **Egzersiz programına ne zaman başlanmalıdır?**

Nakil öncesi ve hemen sonrasında başlayan egzersiz eğitimleri; kas kuvveti, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesini geliştirir. Uzman fizyoterapist eşliğinde hastaya özgü; fizyoterapi ve rehabilitasyon programı uygulanmalıdır. Aerobik egzersiz eğitimi; Yürüme veya bisiklete binme şeklinde, 15 -40 dakika süre ile, günde 1 veya 2 kez, haftada en az 3 gün olacak şekilde uygulanabilir. Dirençli egzersiz eğitimi; GVHD sebebiyle nakil sonrası uzun süre kortikosteroid tedavisi gören bireylerde proksimal kaslara yönelik uygulanması önerilmektedir. Aktif egzersiz, kuvvetlendirme egzersizi ve koşu bandında yürüyüş şeklinde uygulanır. Solunum kas eğitimi; nakil sonrası solunum kas kuvveti, egzersiz kapasitesi, depresyon ve dispne üzerine pozitif etkilerinin olduğu bildirilmiştir.

#### **2- Nütrisyon**

Alta yatan hastalık, yüksek doz hazırlama rejimi ve diğer tedavi ile ilişkili toksiteler nedeni ile HKHN hastaları malnütrisyon gelişimine yatkın bir hasta grubudur. Kök hücre nakli öncesi; vücut ağırlığı ve vücut ağırlığı kaybı yüzdesi, kök hücre nakli süresince; günlük vücut ağırlığı, hidrasyon durumu, günlük oral alım takibi yapılarak HKHN hastalarının beslenme durumu değerlendirilmelidir.

Nakil sırasında beslenme yetersizliği, iştahsızlık, tat alma bozuklukları, bulantı-kusma,-

nakil dispepsi (hazımsızlık) sırasında mukozit ağırlı yutma-yutma güçlüğü nedeniyle oral beslenmenin sürdürülmesi güçleşir bu nedenle hastalara bir süre beslenme desteği gerekir.HKHN sürecinde oral beslenmenin en çok etkilendiği bölüm reinfüzyon-engraftment arası dönemdir.

Hastaların 7 günden fazla besin tüketemeyeceği öngörülüyorsa ve 10 günden uzun süre enerji alımının, %60 altında olması durumunda beslenme desteği başlatılmaktadır. HKHN sonrası beslenme desteğinde amaç; HKHN sonrası komplikasyonları (kusma, diyare, oral mukozit, anoreksiya) azaltmak, kilo kaybını önlemek, iyileşme sürecini hızlandırmak, hematopoezi desteklemek, doku reddini ve GVHD'ı önlemek için gereklidir.

#### Beslenme desteği sağlamak

Beslenme desteği sağlamanın yolları; hastaya özgül beslenme öneri ve danışmanlığı, Oral Suplementasyon desteği,enteral beslenme (gastrik veya jejunal tüple besleme), total parenteral beslenme (oral/enteral yol uygun olmadığında) şeklindedir.

Ek beslenme desteği özellikle miyeloablative hazırlama rejimi ile kök hücre nakli yapılan hastalarda gerekmektedir. Beslenme destek önerileri hastaların başlangıçtaki beslenme durumlarına ve yüksek doz tedaviye bağlı herhangi bir gastrointestinal sorun süreci beklentisine bağlıdır.

Non-miyeloablative hazırlama rejimi sonrası malnütrisyonu olmayan ve günlük enerji ihtiyacının %60'ından fazlasını oral yoldan alabilen hastada, oral beslenme ve İV hidrasyon hastanede kaldığı müddetçe devam ettirilmelidir. Miyeloablative rejim almış, malnütrisyonu olmayan hastada ek beslenme desteği ilk günden itibaren başlatılmaktadır. Eğer hastada malnütrisyon var ise nakil tipi veya yüksek doz tedavi türüne bakılmaksızın, ek beslenme desteği başlanmalıdır.

HKHN hastalarında beslenme destek tedavisi için standart yöntem bulunmamaktadır. Enteral, parenteral veya enteral ve parenteral beslenme birlikte uygulanabilir. Eğer hasta günlük enerji-protein ihtiyacının ancak %60 ve daha azını alabiliyorsa, enteral ve parenteral beslenme birlikte kullanılabilir. Bununla birlikte sadece total parenteral beslenme, oral/enteral beslenmeyi tolere edemeyen, şiddetli mukoziti olan veya sindirim kanalında obstrüksiyon olan hastalar için saklanmalıdır.

#### Sarkopeninin nütrisyonel nedenleri ve önlenmesi

1- **Protein alımı;** Bozulan protein alımı beslenme yetersizliğinde önemlidir. Protein alımı ile kas kütlelerinin korunması arasında pozitif ilişki vardır. Optimal protein desteği öğünlere eşit olarak dağıtılmalıdır. Egzersizle birlikte alınan protein desteği daha etkilidir. 1-1.5 g/kg/g protein alınmalıdır.

2- **Vitamin D;** Hastalar uzun süreli hastanede kalırlardan kaynaklanan güneş ışığına maruz kalmanın azalması, sınırlı dış mekan aktivitesi ve güneş kremi kullanımı, gastrointestinal tedavi toksitesive azalmış oral alım nedeniyle zaten düşük bir VD seviyesine sahiptirler.HKHN hastaları ayrıca VD'nin artmasına neden olan ve sıklıkla böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu yapan ilaçlar alırlar. Bu nedenle VD eksikliği ve ortaya çıkan kemik anormallikleri açısından risk altındadırlar. Yeterli bir seviyeyi korumak için günlük 800-1000 IU VD 'ye ihtiyaç vardır.

#### Öneriler

Tüm kök hücre nakli hastalarının nakil öncesi ve tedavi sürecinde;Beslenme durumu ve antropometrik ölçümleri uygun aralıklarla takip edilmelidir,beslenme durumu, besin alımını etkileyen semptomlar, ağırlık kaybı, kan biyokimyası vb durumlar değerlendirilmelidir, hasta ve yakınlarına kapsamlı beslenme eğitimi verilmelidir,tüm besin gruplarını tüketmeleri önerilmektedir. Bu süreçte artan protein ihtiyacını karşılamak için özellikle yüksek kaliteli protein içeren besin tüketimini artırmaları önerilmektedir, besin kaynaklı enfeksiyon riskini azaltmak için nötropenik diyet ilkeleri anlatılmalıdır,hasta öncelikle oral yoldan beslenmesi yönünde teşvik edilmelidir,yetersiz oral alım, enerji ve protein alımı durumun-

#### Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastada besin ögesi gereksinimi

##### Ağır malnütrisyon ve şiddetli komplikasyon

Besin Ögeleri	Var	Yok
Protein (g/kg/gün)	1,8-2,5	1,5-1,8
Enerji (kkal/kg/gün)	35-45	30
Karbonhidrat (g/kg/gün)	3-4	3-5
Yağ (g/kg/gün)	1,8-2	1,5-2
Non-protein enerji (%)		
Karbonhidrat	50-60	55-65
Yağ	40-50	35-45
Glutamin (g/kg/gün)	0,35-0,55	0,35-0,55
Omega 3 yağ asitleri	Toplam yağın %20'si	Toplam yağın %20'si
Selenyum	Evet	Evet
E vitamini ve C vitamini	Evet	Evet

da beslenme destek tedavilerine en kısa sürede başlanmalıdır, besin tüketimi azalan hastaya verilecek beslenme destek tedavisinde ilk olarak oral beslenme solüsyonları önerilmelidir, oral alımın komplikasyonlara bağlı olarak ciddi azalması (şiddetli bulantı, kusma, diyare, mukozit vb.) veya kontraendike olduğu durumlarda parenteral beslenme destek olarak başlanmalıdır.

#### GVHD'de neler yapılıyor

Steroidler agvhd için altın standart tedaviyi oluşturmaktadır. Sr-cgvhd için ikinci basamak tedaviler; Siklosporin A (CYA), Sirolimus, Takrolimus, Mikofenolatmofetil (MMF), Pentostatin, İnfliksimab, Daclizumab, Alemtuzumab, Mezenkimalstroma hücreleri (MSC), Antitimositglobulin (ATG) veya Ekstrakorporalferez gibi ilaçlar kullanılmaktadır.

#### Şiddetli AGVHD'si olan hastalar ruksolitinibe yanıt verir

Miyelofibrozis tedavisi için onaylanmış, Gvhd'nin tedavisi için etkili, Seçici bir januskinaz (JAK) 1/2 inhibitörü Ruxolitinib Gvhd'de iltihaplanma ve doku hasarına etkili.

#### Ruxolitinib, CGVHD'yi iyileştirir

SR-AGVHD için ruksolitinib ile tedavi edilen hastalarda 6 aylık sağkalım tahmini %79'dur. SR-cGVHD için ruksolitinib ile tedavi edilen hastalar için 6 aylık sağkalım tahmini %97,4 tür.

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology Ses 146, sayfaları 2967 - 2978 (2020)

2018 Eylül 24'te çevrimiçi yayınlandı. Doi: 10.1093 / aging / afy169 Yaş Yaşlanma. 2019 Ocak; 48 (1): 16-31

2019 Jan; 48(1): 16-31.

Published online 2018 Sep 24. doi: 10.1093/aging/afy169

J Natl Cancer Inst. 2019 Ağu; 111 (8): 837-844 Yaş Yaşlanma. 2019 Ocak; 48 (1): 16-31

Kemik iliği nakli Ses 32, sayfaları 723 - 728 (2003) Bu makaleden alıntı yapın

Meral Boşnak Güçlü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Uzm. Fzt. Sena Teber

Uz. Fzt. Vesile YILDIZ KABAK Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı DOKTORA TEZİ

Uzm. Dyt. Özlem MUHSİROĞLU

Beslenme ve Diyetetik Programı DOKTORA TEZİ ANKARA 2018

Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2017;26(1):22-31

Lord C, et al. J Nutr Health Aging 2007;11:383-387. Scott D, et al J Am Geriatr Soc 2010;58(11):2129-34.

Latham NK, et al. J Am Geriatr Soc 2003;51(9):1219-26. Dhesi JK, et al. Age Ageing 2004;33(6):589-95. Montero-Odasso M, et al. Mol Aspects Med 2005;26(3):203-19. Doi: 10.1038 / leu.2015.212

# Kök Hücre Nakli Sonrasında Yaşanan Psikososyal Sorunlar

Mehtap BARAN  
Gazi Üniversitesi, Ankara

## Kök hücre nakli ve psikososyal sorunlar

Kök hücre nakli, günümüzde hematolojik hastalıkların, solid tümörlerin, genetik bozuklukların ve immunolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Kök hücre nakli yaşam süresini uzatması, iyileşme beklentisini ve yaşam kalitesini artırması nedeniyle tercih edilen önemli bir tedavi yöntemidir. Ancak nakil öncesi ve sonrasında yaşanan komplikasyonlar ciddi fizyolojik, psikolojik, sosyal ve ekonomik sorunlara yol açabilmektedir.

Kök hücre nakli, hasta için sadece fizyolojik bir stres kaynağı olmayıp aynı zaman da güçlü bir psikolojik stres kaynağıdır. Hastalar sorunlarının anlaşılmasını ve tam olarak cevaplanmasını beklerler. Bu nedenle hastanın kök hücre nakli öncesi psikolojik hazırlığı, fizyolojik hazırlığı kadar önemlidir.

Kök hücre nakli yapılan hastalarda tedavilerin ve hastalık belirtilerinin yarattığı fiziksel ve psikososyal sorunlar, invaziv girişimler, radyoterapi, kemoterapi ve izolasyon gibi nedenler yaşam kalitesini düşürmektedir. Hastada yaşanan psikolojik sorunlar hastalığa, tedaviye uyumu azaltarak; başetme tekniklerinde bozulma, özbakımda ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilmektedir.

## Psikososyal sorunlara neden olan faktörler

Hastanede yatan hastaların psiko-sosyal durumlarını etkileyecek hasta ve hastane ile ilgili birçok faktör bulunmaktadır.

Hasta ile ilgili faktörler; Hastalık bulguları, hastalığın türü, süresi, tekrarı, hastalıkla birlikte diğer sağlık sorunları, hastalığın kabulü, fonksiyon kaybı, bedensel bozukluk ve performans, yaş, cinsiyet (kadın risk faktörüdür), beden imajındaki değişiklikler, ölüm korkusu, belirsizlik, hastalıkla baş etme becerileri, kültürel ve dinsel tutumlar, sigara kullanımı ve bırakma zamanı, aileye, eşe, hekime bağlılık ve kontrol kaybı ve aile içi rolde değişimdir.

Hastane ile ilgili faktörler; invaziv girişi, sağlık kurumuna ve sağlık ekibine güvensizlik, hastanede bulunma zorunluluğu ve izolasyon, yaşam bulguları ya da invaziv girişimler nedeniyle gece uyandırılmadır.

Çevresel faktörler; kişilerarası ilişkilerde bozulma, duygusal-sosyal destek sistemler, ziyaretçi kısıtlaması, farklı ortamda bulunmadır.

Nakille ilgili faktörler ise; Hazırlama rejimi ile ilgili toksisite artışı, Fiziksel sorunlar (Kusma, ishal, yorgunluk), Ağrı, Nakil hakkında olumsuz düşünce, Relaps korkusu ve sekonder malignensi, Seksüel fonksiyon bozukluğudur.

Tüm bu nedenler hasta bireyin nakil sonrası psikolojik sorunlar özellikle anksiyete ve depresyon yaşamasını kolaylaştırmaktadır. Fife ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmanın sonucunda; Nakil yapılacak hastaların anksiyete ve depresyonlarını farklı zamanlarda değer-

lendirmişler, hastaneye yattıktan sonra ve kök hücre infüzyonundan önce emosyonel sıkıntının daha yüksek düzeyde olduğunu, nakilden bir hafta sonra ise fiziksel sorunların artmasına karşın belirsizlik, anksiyete ve depresyonun azaldığını saptamışlardır.

Psikosozyal sorunlar bazı nedenlerden dolayı önemli olmaktadır. Bunlar; nakil öncesi yaşanan psikolojik sorunlar nakil sonrası tedaviye ve izolasyona bağlı daha da artabilmektedir, hastanın psikolojik durumundaki değişiklikler tıbbi önerileri anlamayı engelleyerek, tedaviye uyum ve kendine bakım da yetersizliğe neden olur ve komplikasyonların önlenmesi morbidite ve mortalite riskini azaltır.

### Nakil sonrası görülen psikososyal sorunlar

- 1. Anksiyete:** Benlik bütünlüğünü tehdit eden bir duruma tepki olarak hissedilen sürekli, aşırı gerginlik, sinirlilik ve endişe hali.

Belirli bir hastalık tanısı almış bireylerde, tedavi amaçlı yapılacak tüm girişimler anksiyeteye neden olmaktadır. Anksiyete, psikolojik bir stresör olarak vücudun biyolojik mekanizmalarını harekete geçirir. Böylece stres tepkisi nedeniyle fizyolojik, psikolojik ve zihinsel değişiklikler meydana gelir.

Psikosozyal Sorunun Görülme Şekli

Kendini izole etme ve depresif hissetme, Öfke, Beslenme ve uyku problemleri, Saldırgan davranışlar göstermesi, Yalan söyleme, Çevresine ilgi göstermek istememe, Zihinsel ve fiziksel olarak zayıf tepki, Çok neşeli görünürken birden ağlamaya başlaması

- 2. Depresyon:** Duygu, düşünce, davranış ve bedensel işlevlerde bozukluk.

Depresyon kanser hastalarında en yaygın psikolojik sorun olarak belirtilmektedir.

Tedavi sürecinin uzun olması gelecekle ilgili belirsizliği artırır ve ümitsizliğe yol açar. Böylece hasta bireyde depresyon ortaya çıkar.

Psikosozyal Sorunun Görülme Şekli

Günlük alışkanlıklarını yerine getirememesi, Dikkatini toplamada güçlük, Yaşamdan zevk alamama, Karamsarlık ve sinirlilik.

- 3. Korku:** Kaynağı dışta olup, belirli bir tehlike karşısında fiziksel ve psikolojik tepki gösterip, kişiyi savunmaya iten duygu olarak tanımlanabilir.

Psikosozyal Sorunun Görülme Şekli

Bireyin yüz ifadesinde değişiklik, Sinirlilik, Kolayca ağlama hali

- 4. Umutsuzluk:** Problemleri çözmek ya da belli amaca ulaşmak için başka yolun olmadığını düşünen, amaçlarını belirlemek ve gerçekleştirmek için kendini harekete geçiremeyen kişide sürekli bir duygusal durum.

Psikosozyal Sorunun Görülme Şekli

İyileşemeyeceği düşüncesi, Olaylara karşı ilgisizlik

- 5. Yalnızlık:** Bireyde sebebi açıklanamayan korku, sıkıntı, ümitsizlik ya da yerinde duramama hali

Psikosozyal Sorunun Görülme Şekli

Yalnızlık hissi, Arkadaşları veya sevdikleriyle herhangi bir şekilde iletişim kurmak istememesi

- 6. Sosyal izolasyon:** Bireyin kendini yalnız hissetmesi nedeniyle kendisini çevreden soyutlayıp iç dünyasına çekilmesi

Psikosozyal Sorunun Görülme Şekli

Kendini geri çekme, Yalnızlık hissi, Konuşmaya isteksizlik, Arkadaşları veya sevdikleriyle herhangi bir şekilde iletişim kurmak istememesi

- 7. Uyku örüntüsünde bozulma:** Gece boyunca kesintisiz ve etkili uyku sağlayamama

Psikosozyal Sorunun Görülme Şekli

Uykuya dalmakta ve uyumakta güçlük, Uykuya eğilim, Sık sık uyanma

- 8. Post travmatik stres bozukluğu:** Ağrı, yaralanma, ciddi sorunlar yaratan bir hastalık durumunun olması, invaziv ve korkutucu tıbbi işlemler ve tedaviler yaşanması sonucunda ortaya çıkan psikolojik ve fizyolojik tepkilerin bir arada görülmesi

Psikosozyal Sorunun Görülme Şekli

Kabus görme, Hastalık/işlem hakkında çok fazla düşünme, Duygusal küntülük, Hastalık ve hastane deneyimini konuşmaktan, hatırlatıcılardan kaçınma, Huzursuzluk

- 9. Tedaviyi reddetme:** Tedavi olmak istememe ve tedaviye uyumsuzluk

Psikosozyal Sorunun Görülme Şekli

Tedaviye karşı uyumsuz davranışlar gösterme, Tedaviye karşı isteksizlik, Tedavisine katılmayı reddetme

- 10. Somatik yakınmalar:** Hastalık ve hastaneye yatmaya karşı yaşanan stres ve anksiyetenin fiziksel belirtilere dönüşmesi

Psikosozyal Sorunun Görülme Şekli

Ağrı, uykusuzluk, bayılma, titreme, kasılma, nefes darlığı, iştahsızlık, bulanıklık, kusma gibi somatik belirtilerden söz etmesi

### Kök hücre nakli yapılacak hastanın psikososyal sorunlarını azaltmaya yönelik girişimler

Yapılan çalışmalarda hastaların psikolojik sorunlarının olması hastaların nakile cevabını, nakil sonrası iyileşme sürecini olumsuz yönde etkilediği ve hastanede kalış süresini uzattığı vurgulanmaktadır.

Hastaların nakil odasında izole olduğu da dikkate alınırsa psikolojik sorunları daha da artacaktır. Akoha (2003) yaptığı çalışmada; kök hücre nakli yapılan hastaların %41'inde izolasyon periyodu boyunca anksiyete, depresyon gibi mental sorunlar geliştiği saptanmıştır.

### Kök hücre nakli yapılan hastaların psikososyal bakımındaki amaç;

Hastanın psikolojik ve sosyal uyumu sağlanarak yaşam kalitesini artırma;

Bireyin kendi tedavisine etkin katılımını sağlama;

Kaygı, anksiyete ve depresyon gibi tepkileri ele alma;

Psikiyatrik problemleri belirleme ve uygun müdahaleler için yönlendirme.

Nakil sürecinde hastanın psikolojik sorunlarını azaltmak için girişimler planlanırken; hastanın sorunlarla baş etme yöntemleri, hastalık ve tedaviye uyumu, kemoterapi, radyoterapi ve hastaneye ilişkin önceki deneyimleri, kök hücre nakli hakkında bilgi seviyeleri, donörün istekliliği, destek sistemleri, ailenin kök hücre nakli hakkındaki düşünceleri, sosyal güvencesi, rol değişimi



ve beden imajına yönelik değişimleri göz önüne alınması gereklidir.

Sağlık ekibi hasta bakımı çerçevesinde kök hücre nakline alınan bireyin hayatına uyumunu kolaylaştırmak, tedavinin etkinliğini arttırmak ve maliyeti azaltmak için hastadaki psikolojik sorun oluşturabilecek risk faktörlerini belirlemesi gerekmektedir.

Nakil öncesi dönemde hastaların belirsizlik düşüncelerini azaltarak korku ve kaygılarının ortadan kaldırılması ve nakil sonrası beklentilerini ifade etmesi sağlanmalıdır.

Sağlık ekibinin bu dönemde hastalarda gelişebilecek olası psikolojik sorunlarını da ele alması ve buna yönelik bütüncül bakım

vermesi, hasta ve ailesinin anksiyete ve depresyonunu azaltacak sorunlar ile daha iyi baş etmesini sağlar, yan etkileri önleyip mortalite ve morbiditeyi azaltarak yaşam kalitesinin yükseltilmesi sağlanır.

Ayrıca hastaların nakil sürecini daha rahat geçirmelerini sağlar.

#### **Kök hücre nakli olan birey ve ailesine psikosozal destek**

Hastanın kök hücre nakli sürecinde sosyal desteğe daha çok ihtiyacı vardır. Hastanın psikolojik kaygı ve acılarını azaltmak, tedaviye uyumunu arttırmak, yaşam kalitesini yükseltmek gerekmektedir.

Sosyal destek, yaşamda meydana gelen olumsuz olayların fiziksel sağlık ve kendini iyi hissetme üzerindeki zarar verici etkisini azaltarak olumsuzluklar karşısında strese karşı tampon görevi üstlenir.

Zor durumdaki kişiye sağlanan fiziksel ve psikolojik yardım görüntüsüyle sunulan sosyal destek hastanın benlik saygısında, bedeniyle ilgili algısında, yaşam kalitesinde, yaşamının işleyişinde, cinsel gelişiminde, kişisel ve sosyal rollerinde, aile ve çevresiyle olan ilişkilerinde olumlu yönde değişiklik yaratmaktadır.



# Kök Hücre İnfüzyonu ve Karşılaşılan Sorunlar

Ceylan ACARLAR

Medical Park Hastanesi, İzmir

**H**ematopoetik kök hücre nakli, hematolojik hastalıklarda, son yıllarda artan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. Hematopoetik kök hücre naklinin amacı; kemik iliği yetersizliği, hematolojik kanserler, immün yetmezlik veya metabolik hastalığı olan kişilerde kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulaması sonrası, kanserin tamamen ortadan kaldırılması ve sonrasında lenfo-hematopoezin yeniden sağlanmasıdır. (1)

Hematopoetik kök hücre (HKH) ; kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı gibi kaynaklardan elde edilebilir. Kök hücre nakline ihtiyaç duyan hastaların, insan lökosit antijen (HLA) tam uyumlu kardeş vericiye sahip olma olasılığı sadece %30 dur. Geri kalan hastaların tedavisi için, tam uyumlu akraba dışı gönüllü bir verici bulunması gerekmektedir. Tam uyumlu akraba ve akraba dışı verici bulunmayan durumlarda, alternatif kök hücre kaynaklarına başvurulabilir. Bunlar; HLA-tam uyumlu olmayan akraba veya akraba dışı vericiden elde edilen kök hücreler veya göbük kordon kanıdır. Allojenik kök hücre nakli için akraba veya akraba dışı verici ihtiyacı varken, otolog nakillerde hastanın kendi kök hücresi kullanılmaktadır. (1)

Otolog kök hücre nakli işlem basamakları; mobilizasyon rejimi uygulaması, kök hücre aferezi, kriyoprezervasyon, hazırlama rejimi ve kök hücre infüzyonundan oluşmaktadır.

Allojenik kök hücre işlem basamakları; uygun dönörün saptanması, hazırlama rejimi (kemoterapi/ radyoterapi) donör GCSF uygulanması, donör kök hücre aferezi ve kök hücre infüzyonu işlem basamaklarından oluşmaktadır.

Kök Hücre; farklı hücre tiplerine dönüşebilme ve kendisini yenileyebilme gücüne sahip olan hücrelerdir. İhtiyaç olduğu zaman kendilerinden sonraki hücrelere farklılaşarak görev yapacak hücrelerin gelişimini, olgunlaşmasını ve çoğalmasını sağlarlar. (2)

Hematopoetik kök hücre(HKH) nakli uygulamalarında transplant hazırlama rejimlerinin gerektirdiği süre nedeniyle hastadan elde edilmiş olan hücrelerin saklanması bir zorunluluk oluşturmaktadır. Bu nedenle toplanma ile reinfüzyon arasında geçecek olan süre 72 saatten uzun ise ürünün dondurulması (kriyoprezervasyon) gereklidir. Kriyoprezervasyonda amaç, kemik iliği veya çevre kanından elde edilen 'canlı' pluripotent HKH'lerin yeniden eritildiklerinde canlılık ve fonksiyonel bütünlüklerinin yüksek oranda korunmuş olması ve toksik bir etki olmaksızın alıcıya infüze edilebilmesinin sağlanmasıdır. Dondurulmayan ürünlerde hızlı bir HKH kaybı olmaktadır. Bununla birlikte dondurma işlemleri veya saklama döneminde de beklenmedik hücre kayıpları olabilmektedir. Dondurma işlemleri sırasında hücre kaybını en önemli nedeni buz kristal formasyonudur. Hücre içi buz kristal oluşumu soğutma hızının yavaşlatılması ve kriyoprotektan madde eklenerek azaltılabilir.. Kriyoprotektan madde olarak ise dimetil sülfoksit (DMSO), gliserol, polivinilpirolidon, hidroksetil starch (HES) kullanılmaktadır. (2)

Dimetil Sülfoksit (DMSO): DMSO günümüzde HKH dondurulmasında en yaygın kullanılan kriyoprotektan ajandır. İntrasellüler bir ajan olarak DMSO ekstrasellüler elektrolit dengesini sağlayarak ve intrasellüler ve ekstrasellüler osmolarite farkını azaltarak dehidratasyon hasarını önler. Saf DMSO kokusuz ve renksiz bir sıvıdır. Serumdaki ortalama yarı ömrü 20 saat kadardır ve renal yolla atılır. Ancak düşük bir oranda dimetil sülfide indirgenen formu

uygulamadan sonra 24 saatlik bir zaman içinde akciğerler yolu ile atılır bu uygulamada karşılaşılan karakteristik kokuya neden olmaktadır. DMSO oda sıcaklığında hücrelere toksiktir. Bu nedenle +4 derecede sabit bir hızda eklenmeli ve hemen dondurma aşamasına geçilmelidir (2).

**Hidroksietil Starch (HES):** Ekstrasellüler bir kriyoprotektan olan HES başlangıçta kırmızı küre saklanmasıyla başarıyla kullanılmış ve ardından değişik hücrelerde etkili olduğu gösterilmiştir. Ekstrasellüler kriyoprotektanlar makromoleküler yapıda olup dondurma sırasında hücre dışında bir zırh oluşturmakta ve böylece dehidratasyonu engellemektedirler (2).

**Protein:** Plazma proteinleri kriyoprotektan etkinliğe sahiptirler ve olasılıkla viskozite değişikliği ile bu etkiyi gerçekleştirirler. Kriyoprotektan solüsyona serum proteinlerinin eklenmesi HKH yaşamını olumlu etkilemektedir. Kemik iliği, yağ ve hücre debris bulaşığı, antikoagülan gereksinimi ve otolog plazmada kriyoglobulin bulunabilmesi gibi sakıncaları nedeniyle yerine albümin daha fazla yeğlenmektedir (2).

Dondurularak saklanan ürünlerin hastalara doğrudan infüzyonu, alerjik, gastrointestinal, kardiyovasküler, nörolojik komplikasyonlar, böbrek, karaciğer disfonksiyonları olmak üzere nispeten hafif semptomlardan çok daha ciddi, yaşamı tehdit eden komplikasyonlara kadar değişen advers reaksiyonların gelişmesiyle ilişkilendirilmiştir. Çoğu durumda, kullanılan kriyoprotektif ajanın (dimetil sülfoksit) bu advers reaksiyonların ana nedensel ajanı olduğuna inanılmaktadır ve bu nedenle birçok çalışma, hücre infüzyonundan önce DMSO'nun kaldırılmasını önermektedir.

Enjekte edilen DMSO'nun önemli bir rahatsız edici etkisi, metaboliti olan dimetil sülfidin (DMS) neden olduğu sarımsak benzeri bir koku ve tattır. İnfüze edilen DMSO'nun yaklaşık% 45'i idrarla atılabilir, ancak enjekte edilen DMSO'nun bir kısmı vücutta DMS'ye indirgenir ve infüzyondan 2 gün sonrasına kadar deri, nefes, dışkı ve idrar yoluyla salgılanır. DMSO ayrıca histamin salınımını tetikleyebilir ve merkezi limbik-hipotalamik yolları etkileyerek bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, kızarma, ateş, titreme, nefes darlığı, anafilaksi, vazodilatasyon ve hipotansiyon, pulmoner veya abdominal şikayetler ve

bilşsel karmaşık reaksiyonlara yol açabilir. (3, 5, 7, 13, 20-27) Bu nedenle, antihistaminiklerle premedikasyon, özellikle bradikardi gibi daha ciddi başka komplikasyonlara neden olabilir ancak DMSO'nun neden olduğu histamin salınımını en aza indirmek ve nötralize etmek için verilir (3).

Kriyoprezerve HKH infüzyonundan sonra oluşabilecek advers reaksiyonlara neden olan biyolojik mekanizmalar karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Olası faktörler şunlardır:

1. DMSO'nun doğrudan fizyolojik etkisi (3-5)
2. Çözülme sonrası hücre agregasyonu ve ölü hücre artıkları (6)
3. Hemoglobin, elektrolitler ve membran parçalarının salınmasıyla kırmızı kan hücrelerinin parçalanması (3)
4. Toplam çekirdekli hücre içeriği ve hücre süspanسیونunun hacmi (7-9)
5. Düşük ürün sıcaklığı (3)
6. Elektrolit dengesizliği (3,11)
7. Transfüzyon öncesi verilen premedikasyon, örneğin DMSO'ya bağlı histamin salınımını nötralize etmek için kullanılan ancak aynı zamanda bradikardiye neden olabilen antiemetikler, kortikosteroidler, diüretikler ve anti-histaminikler (3, 9).

Ek olarak, yaş, kilo, cinsiyet, spesifik hastalık gibi hastaya özgü faktörlerde advers infüzyon reaksiyonlarının gelişmesine katkıda bulunabilir. İnfüzyon prosedürünün kendisi de (enjeksiyon hızı, kısa süreli duraklamalar) veya daha önce verilen tedaviler ve alınan kemoterapötik ajanlar (4) ve donmuş hücrelerin çözülmesi ile infüzyon arasındaki zaman aralığı, advers reaksiyonların gelişme riskini etkileyebilir (9, 10).

Kriyoprezerve hematopoetik kök hücre infüzyonunun olumsuz etkilerini azaltmak için birçok yaklaşım uygulanmaktadır.

1. İnfüzyondan önce sistematik premedikasyon (5),
2. İnfüzyondan sonra hidrasyon ve allopurinol uygulaması (5),
3. İnfüzyon hızının yavaşlatılması ve infüzyon süresinin uzatılması (5, 12),

4. İnfüzyonun birkaç saat veya gün arayla verilen çoklu bölümlere bölünmesi (5, 13),
5. Kriyoprezervasyon hacimlerini ve karşılık gelen DMSO içeriğini azaltmak için HKH greftlerinin daha fazla konsantrasyonla edilmesi (12),
6. Kriyoprezervasyon için% DMSO konsantrasyonunu %10'un altına düşürmek veya DMSO ile karıştırmak veya değiştirmek için alternatif kriyoprezerve ajan kullanmak (12, 14, 15)
7. İnfüzyondan önce DMSO'nun çıkarılması (3, 6, 10, 12,16-18).

Yan etkiler kişiye özel olduğundan ve bazı reaksiyonlar öngörülemediğinden, reaksiyon insidansını mümkün olduğunca düşürmek için, DMSO'nun daha düşük konsantrasyonlarla veya alternatif kriyoprotektan ajanlar ile kullanımını inceleyen birkaç çalışma yapılmıştır. Sadece DMSO konsantrasyonunu azaltmak toksisiteyi azaltabilir. (14, 19); fakat kriyoprezervasyon ve eritme sonrasında HKH'nin geri kazanım oranını da düşürmesi muhtemeldir. Bu nedenle, hidroksietil nişasta veya trehaloz gibi diğer kriyoprotektif ajanların DMSO konsantrasyonunu azalttığına, eklenmesi önerilmektedir.

Kriyoprezerve HKH infüzyonundan sonraki reaksiyonların genellikle doğrudan veya dolaylı olarak DMSO infüzyonu ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Neyse ki, premedikasyon, maruziyeti sınırlandırma ve diğer tekniklerle çoğu hastanın yan etkileri şiddetli değildir. DMSO'nun infüzyondan önce dondurularak korunan HKH süspanسیونundan çıkarılmasını araştıran çeşitli çalışmalar, bu yan etkileri azaltabileceğini, ancak muhtemelen tamamen ortadan kaldıramayacağını öne sürmektedir.

**KÖK HÜCRE İNFÜZYONU:** Hazırlama rejimine başlamadan önce nakil kliniği ve aferez ünitesi arasında gerekli iletişim sağlanır ve nakil günü ile ilgili uygunluk kararlaştırılır. Dondurulan ürün kemoterapi başlamadan önce kontrol edilir ve hücre canlılığı ile ilgili çalışma isteniyorsa test yapılır. Dondurulmuş hücre infüzyonu öncesi infüzyon istek formu ve canlılık test sonucu formu kontrol edilerek aferez ünitesine iletilir. Allojenik nakil öncesi ise vericiden hücre toplama istek formu ve infüzyon istem formları aferez ünitesine iletilir. Hazırlık rejimi başla-

madan önce gerekli tüm onamlar hastadan alınır ve naklin tüm aşamaları ile ilgili hasta ve ailesi bilgilendirilir. Bilgilendirme içeriği; uygulanacak, kemoterapi/radyoterapi, nakil ilişkili komplikasyonlar, katater uygulamaları, infertilite, nakil işleminin kim tarafından, ne zaman ve nerede yapılacağı, nasıl uygulanacağı, yapılacak işlemler, uygulanacak ilaçlar ve infüzyon ilişkili yan etki bilgilerini kapsamalıdır. Çözünmüş ürün infüzyonu sırasında DMSO ya bağlı ağız içinde tat ve koku farklılığı ve idrarda renk değişimi olabileceği belirtilir. Kemoterapi başlamadan önce kök hücre infüzyonu içinde uygun katater hastaya yerleştirilir. Hazırlık rejimini başlaması ile birlikte nakil süreci başlamış olur.

Nakil yapılan üründe hücre hasarını ve kaybını önlemek amacıyla nakil işlemi, kemoterapi bitiminden 24-48 saat ve radyoterapi tedavisinden sonra planlanmalıdır.

DMSO ve HES gibi kriyoprotektan ürünlerin toksisitesinden korunmak için nakilden en az 1-2 saat önceden başlamak üzere hastaya hidrasyon başlanmalıdır, kök hücre infüzyonu sonrası devam edilmelidir. Hasta monitörize edilmeli ve hasta odasındaki oksijen ve vakum sistemleri kontrol edilmeli çalışır durumda olduğundan emin olunmalıdır. Acil arabası ve diğer gerekli cihazlar hasta odasının yakınında olmalıdır. İnfüzyondan 60 dakika önce hastaya premedikasyon (antihistaminik ve steroid) uygulanmalıdır. Ürün eritilmeden önce kimlik doğrulama yapılmalı, ısıtıcı içine steril distile su konmalı ve ısı 37 dereceye ayarlanmalıdır, ürün kilitli torba içine yerleştirilmeli ve hızlıca çözdürülmelidir, Ürüne basınç uygulanmamalı ve ısıtılmamalıdır. Eritilen ürün kan taşıma çantası ile hızlıca hastaya uygulanmak üzere servise teslim edilmeli ve hastaya infüze edilmelidir.

Premedikasyon sonrası, katater çevresi yeşil steril örtü ile kapatılmalı ve çalışma ortamı hazırlanmalı, hastaya semifawler pozisyonu verilmelidir, kan seti ile setlenen üründen kültür alınmalı ve katater yoluyla infüzyona başlanmalıdır. Sette ürün kalmaması için torba bitiminde sete serum fizyolojik takılmalı ve hastaya infüze edilmelidir. Uygun katateri olmayan hastalarda periferik damar yolu ile infüzyon gerçekleştirilebilir.

İlk beş dakika yavaş infüzyon yapılmalı daha sonra hastanın tolere edebildiği oranda hız arttırmalı ve 15- 20 dakika içinde bir torba ürünün bitmesi sağlanmalıdır. Dondurulmamış kök hücrelerin infüzyon işlemi 30-60 dakikada tamamlanmalıdır. ABO uyumsuz nakillerde süre uzatılmalı (120 dk) ve eş zamanlı serum fizyolojik infüzyonu yapılmalıdır.

Kök hücre infüzyonu başlangıcında ve devamında önce 5 dakika daha sonra 15 dakika aralarla vital bulgular (vücut ısı, nabız, kan basıncı ve oksijen saturasyonu) ölçülmeli ve kaydedilmelidir.

Ürün eritildikten sonra hasta ile ilgili bir sorun yaşandığında, kilitli torba ile (+2-+8) buzdolabında kısa süreli (4 saat) bekletilebilir. Çözündükten sonra oda ısısında 4 saat bekletilen hücre canlılığında %20-%25 e yakın kayıp olduğu bildirilmiştir. Her bir torbanın bitimine doğru yeni torbanın eritilmesi hastanın durumuna göre kararlaştırılmalı ve aferez ünitesi ile iletişim içinde olunmalıdır. Aferez ünitesi klinik içinde değil ise ürünler uygun taşıma şartları ile dondurulmuş olarak getirilip hasta odası veya ünite içindeki uygun alanda eritilebilir.

İnfüzyon sırasında hastada problem yaşandığında torbaların infüzyon aralarında zaman bırakılabilir. İnfüzyon doktor istemi ile durdurulabilir, yavaşlatılabilir veya iki

güne bölünebilir. Doktor istemi ile ilave ilaç uygulamaları yapılabilir.

Allojenik nakillerde; toplanan kök hücrelerin dondurulması, hücre kaybına neden olacağı için genellikle tercih edilmez ve kordon kanı nakilleri ve diğer zorunlu haller dışında işlem yapılmadan aynı gün içinde hastaya infüze edilir. Vericiden toplanan dondurulmadan kullanılacak olan kök hücrelerin infüzyon işlem basamakları otolog ürün infüzyonu ile benzerdir. Hasta ve verici arasında majör veya minör ABO kan grubu uyumsuzluğu bulunan kök hücrelerin infüzyonu daha uzun sürede ve yakın izleme yapılmalıdır. Nakil günü vericiden tek aferezle yeterli ürün toplanmadığında, aferez işlemi ertesi günde de yapılır, toplanan ürünler aynı gün infüze edilir ve her iki günde nakil günü kabul edilir.

Tüm işlem basamaklarında klinik prosedürleri takip edilmeli ve bu prosedürlere göre hazırlanmış formlar eksiksiz doldurulmalıdır.

HKH'ler ışınlanmaz, lökosit filtresi ve infüzyon pompası kullanılmaz.

Serum fizyolojik dışında mayi kullanılmaz ve herhangi bir ilaçla beraber infüze edilmez.

Diyaliz uygulaması yapılan hastalarda diyaliz sonrası, kök hücre infüzyonu yapılmalıdır.

Sonuç olarak; HKH infüzyonu sırasında beklenen yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda, hasta izlem ve infüzyon aşamasında görev alan personelin tüm bu konular hakkında bilgi sahibi ve profesyonel bir ekip üyesi olması gerekliliği kaçınılmazdır.

#### Kaynaklar

1. Hematolog – Şubat 2019, Kök Hücre Toplanması ve Saklanması, Dr Ali Ünal.
2. Ündar L. Kan ve ilik işlenmesi, kriyopreservasyonu, depolanması ve transportasyonu. Türk Hematoloji Derneği Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu, 17 Ocak 2004. Available from <http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/kanveilikislenmesi.pdf> (accessed Dec 2017).

3. Calmels B, Houze P, Hengesse J, Ducrot T, Malenfant C, Chabannon C. Preclinical evaluation of an automated closed fluid management device: Cytomate™, for washing out DMSO from hematopoietic stem cell grafts after thawing. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:823-828.
4. Konuma T, Ooi J, Takahashi S, Tomonari A, Tsukada N, Kobayashi T, et al. Cardiovascular toxicity of cryopreserved cord blood cell infusion. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:861-865.

5. Ferrucci PF, Martinoni A, Cocorocchio E, Civelli M, Cinieri S, Cardinale D, et al. Evaluation of acute toxicities associated with autologous peripheral blood progenitor cell reinfusion in patients undergoing high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:173-177.
6. Schlegel PG, Wöfl M, Schick J, Winkler B, Eyrich M. Transient loss of consciousness in pediatric recipients of dimethylsulfoxide (DMSO)-cryopre-served peripheral blood stem cells independent of morphine co-medication. *Haematologica.* 2009;94:1473-1475.

7. Cordoba R, Arrieta R, Kerguelen A, Hernandez-Navarro F. The occurrence of adverse events during the infusion of autologous peripheral blood stem cells is related to the number of granulocytes in the leukapheresis product. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:1063–1067.
8. Fois E, Desmartin M, Benhamida S, Xavier F, Vanneaux V, Rea D, et al. Recovery, viability and clinical toxicity of thawed and washed haematopoietic progenitor cells: analysis of 952 autologous peripheral blood stem cell transplantations. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40:831–835.
9. Donmez A, Tombuloglu M, Gungor A, Soyer N, Saydam G, Cagircan S. Clinical side effects during peripheral blood progenitor cell infusion. *Transfusion Apheresis Sci.* 2007;36:95–101.
10. Rodríguez L, Velasco B, García J, Martín-Henao GÁ. Evaluation of an automated cell processing device to reduce the dimethyl sulfoxide from hematopoietic grafts after thawing. *Transfusion.* 2005;45:1391–1397.
11. Zenhäusern R, Tobler A, Leoncini L, Hess OM, Ferrari P. Fatal cardiac arrhythmia after infusion of dimethyl sulfoxide-cryopreserved hematopoietic stem cells in a patient with severe primary cardiac amyloidosis and end-stage renal failure. *Ann Hematol.* 2000;79:523–526.
12. Akkök ÇA, Holte MR, Tangen JM, Østenstad B, Bruserud Ø. Hematopoietic engraftment of dimethyl sulfoxide-depleted autologous peripheral blood progenitor cells. *Transfusion.* 2009;49:354–361.
13. Junior AM, Arrais CA, Saboya R, Velasques RD, Junqueira PL, Dulley FL. Neurotoxicity associated with dimethylsulfoxide-preserved hematopoietic progenitor cell infusion. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41:95–96.
14. Rowley S, Feng Z, Chen L, Holmberg L, Heimfeld S, MacLeod B, et al. A randomized phase III clinical trial of autologous blood stem cell transplantation comparing cryopreservation using dimethylsulfoxide vs dimethylsulfoxide with hydroxyethylstarch. *Bone Marrow Transplant.* 2003;31:1043–1051.
15. Hayakawa J, Joyal EG, Gildner JF, Washington KN, Phang OA, Uchida N, et al. 5% dimethyl sulfoxide (DMSO) and pentastarch improves cryopreservation of cord blood cells over 10% DMSO. *Transfusion.* 2010;50:2158–66.
16. Hirata Y, Kishino K, Onozaki F, Nakaki Y, Yamamoto C, Matsuyama T, et al. Use of cryoprotectant-depleted allogeneic peripheral blood stem cells for transplantation. *Hematology Hematology.* 2011;16:221–224.
17. Beaujean F, Bourhis J, Bayle C, Jouault H, Divine M, Rieux C, et al. Successful cryopreservation of purified autologous CD34+ cells: influence of freezing parameters on cell recovery and engraftment. *Bone Marrow Transplant Bone Marrow Transplantation.* 1998;22:1091–1096.
18. Lee S, Kim S, Kim H, Baek EJ, Jin H, Kim J, et al. Post-thaw viable CD34+ cell count is a valuable predictor of hematopoietic stem cell engraftment in autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Vox Sang.* 2008;94:146–152.
19. Halle P, Tournilhac O, Knopinska-Posluszny W, Kanold J, Gembara P, Boiret N, et al. Uncontrolled-rate freezing and storage at –80 degrees C, with only 3.5-percent DMSO in cryoprotective solution for 109 autologous peripheral blood progenitor cell transplantations. *Transfusion.* 2001;41:667–673.
20. Bakken AM, Bruserud O, Abrahamsen JF. No Differences in Colony Formation of Peripheral Blood Stem Cells Frozen with 5% or 10% Dimethyl Sulfoxide. *Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research.* 2003;12:351–358.
21. Ruiz-Delgado GJ, Mancías-Guerra C, Tamez-Gómez EL, Rodríguez-Romo LN, López-Otero A, Hernández-Arizpe A, et al. Dimethyl Sulfoxide-Induced Toxicity in Cord Blood Stem Cell Transplantation: Report of Three Cases and Review of the Literature. *Acta Haematol.* 2009;122:1–5.
22. Alessandrino P, Bernasconi P, Caldera D, Colombo A, Bonfichi M, Malcovati L, et al. Adverse events occurring during bone marrow or peripheral blood progenitor cell infusion: analysis of 126 cases. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23:533–537.
23. Stroncek D, Fautsch S, Lasky L, Hurd D, Ramsay N, McCullough J. Adverse reactions in patients transfused with cryopreserved marrow. *Transfusion Transfusion.* 1991;31:521–526.
24. Zambelli A, Poggi G, Da Prada G, Pedrazzoli P, Cuomo A, Miotti D, et al. Clinical toxicity of cryopreserved circulating progenitor cells infusion. *Anticancer Res.* 1998;18:4705–4708.
25. OKAMOTO Y, TAKAUE Y, SAITO S, SHIMIZU T, SUZUE T, ABE T, et al. Toxicities Associated with Cryopreserved and Thawed Peripheral-Blood Stem-Cell Autografts in Children with Active Cancer. *Transfusion.* 1993;33:578–581.
26. Ozdemir E, Akgedik K, Akdogan S, Kansu E. The Lollipop with Strawberry Aroma May Be Promising in Reduction of Infusion-Related Nausea and Vomiting during the Infusion of Cryopreserved Peripheral Blood Stem Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2008;14:1425–1428.
27. Kessinger A, Armitage JO. The evolving role of autologous peripheral stem cell transplantation following high-dose therapy for malignancies. *Blood.* 1991;77:211–3.
28. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM305761.pdf>

# Hemşirelik Gözü ile Akut GVHH

Ayşe KOBAK

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul*

**A** llogenik hematopoetik kök hücre naklinden (allo-HKHN) sonra ilk birkaç ayda görülen akut graft versus host hastalığı (aGvHH), morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak bilinmektedir. Verici T lenfositlerinin alıcıyı yabancı olarak görmesi ve alıcı dokularına karşı reaksiyon göstermesi sonucu oluşan bir bağışıklık atağı sürecidir.

## Akut GvHH risk faktörleri;

1. Donör kaynaklı faktörler: Akraba dışı donör, yaş, çoklu doğum öyküsü, cinsiyet uyumsuzluğu, nakil öncesinde uygulanmış olan transfüzyon sayısının fazlalığı, verici-alıcı arasında ABO kan grubu uyumsuzluğu ve CMV seroloji pozitifliği
2. Alıcı kaynaklı faktörler: Yaş, ileri evre hastalık, CMV seroloji pozitifliği
3. Graft kaynağı: Periferik kan kök hücre nakli kemik iliğinden daha fazla GvHH riski taşımaktadır.
4. Hazırlama rejiminin yoğunluğu: Miyeloablatif hazırlama rejimi.

## Akut GvHH Tanısı ve Klinik Bulgular

Klasik olarak allo-HKHN'nden itibaren 100 gün içinde görülmekle beraber geç başlangıçlı akut GvHH de gelişebilmektedir.

Akut GvHH'nda gastrointestinal (GI), kutanöz ve hepatik tutulumla bağlı klinik bulgular ve semptomlar ortaya çıkar. Nakil sonrası >100.gün gelişen GvHH klinik belirti ve bulguları aGvHH uyumlu ve beraberinde kronik GvHH bulgu veya belirtileri ile birlikte olduğu zaman buna "çakışma" ya da "overlap" sendromu denilmektedir.

Akut GvHH tanısı öncelikle klinik belirti ve bulgulara dayalı ve ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların dışlanması ile konulur. Biyopsi tanısal yaklaşımda yardımcı olabilir. Tanı sırasında en sık tutulan organ deridir, daha sonra sırasıyla barsak ve karaciğer tutulumu gözlenir. Karaciğerin aGvHH tutulumu tipik olarak kolestaz laboratuvar bulguları ile birlikte dir.

- **Deri:** Özellikle ayak tabanı ve el ayasında raş, ağır durumda deri ve mukozada ülserler
- **Sindirim kanalı:** Bulantı, kusma, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, ishal, mukoza ülserleri, ileus
- **Karaciğer:** Sarılık, karın ağrısı, ateş, iştah kaybı, bulantı, kaşıntı





**aGvHH Derecelendirme ve Evreleme****Tablo 1: Bireysel organ evrelemesi**

Organ	Cilt	Karaciğer	Gastrointestinal
Evre	Vücut Yüzey Alanı	Bilirubin (mg/dL)	Dişkı (mL/gün)
1	Eritem < %25	2-2.9	500-1000 veya üst GiS tutulumu
2	Eritem % 25-50	3-6	1000-1500
3	Eritem > %50	6.1-15	1500-2000
4	Bül ve yaygın eritodermi	>15	>2000 veya şiddetli abdominal ağrı, ileus var veya yok

**Tablo 2: Revize Glucksberg Derecelendirmesi**

Derecesi	Cilt	Karaciğer	Gastrointestinal
I	Evre 1-2	Yok	Yok
II	Evre3 veya	Evre 1 veya	Evre 1
III	-	Evre 2-3 veya	Evre 2-4
IV	Evre 4 veya	Evre 4	-

**GvHH Profilaksisi**

Miyeloablative hazırlama rejimi sonrası GvHH korumasında en sık kullanılan Siklosporin (CsA) + kısa süreli metotreksat (Mtx) tedavisidir.

Siklosporin A tedavisi: iv CsA 3 mg/kg

- 1.gün iv günde 2 doza bölünmüş olarak başlanır. Oral alım başlar başlamaz oral yola geçilir.
- Oral uygulama iv dozun aynısı dozda başlanır daha sonra hedef CsA düzeyi 200-300 µg/L sağlanana kadar doz ayarı yapılır. Kullanım süresi ortalama 6 aydır.

**Kısa süreli Metotreksat tedavisi**

- MTX +1.günde 15 mg/m<sup>2</sup> iv uygulanır. +3 ve +6.gün toksisite olmadığı sürece 10 mg/m<sup>2</sup> olarak devam edilir (Akraba dışı donör kullanımında +11. günde de uygulanır).

**Anti Timosit Globulin**

- Akraba dışı vericiden nakil programında ilave immünsüpresif olarak önerilir.
- ATG-Fresenius (10 mg/kg; toplam 30 mg/kg) veya Timoglobulin (2.5 mg/kg; toplam 7.5 mg/kg). -3, -2 ve -1.günde uygulanır.

**aGvHH Tedavisi**

Grade I aGVHH'ında topikal steroid tedavisi önerilir. Kalsinörin inhibitörü açısından

ilaç düzeyi optimum düzeyde tutulmalıdır. Grade II-IV aGvHH tedavisinde standart yaklaşım sistemik metilprednizolon eklenmesidir. Metilprednizolon dozu grade II aGVHH'de 1 mg/kg/gün, grade III-IV aGVHH'de 2 mg/kg/gün içinde ikiye bölünmüş olarak önerilir.

aGvHH'ında ikinci basamak tedavi: Amerikan Kan ve İlik Nakli Derneği (ASBMT) şu anda standart bir tedavi bulunmadığı sonucuna varmıştır. Tedavi seçenekleri;

- Fotoferez,
- IL2 reseptör antagonisti,
- Anti TNF antikoru,
- m-TOR inhibitörü,
- Mikofenolat Mofetil,
- Metotreksat,
- Mezenkimal Kök Hücre,
- Alemtuzumab...

**aGvHH Hemşirelik Bakımı**

İyi bir ekip çalışması çok önemlidir. Dikkatli ve deneyimli nakil hemşiresi aGvHH gelişmesi durumunda hastayı değerlendirirken;

- ✓ Hastanın yaşamına yönelik risk var mı (sınıflandırma skoru?),
- ✓ Ayırıcı tanıda neler olabileceği,
- ✓ Hangi bulguların önemli olduğu,
- ✓ Nasıl bir yaklaşım izlemesi gerektiği bilinmelidir.

Hemşirelik bakım sürecinde aşağıdaki uygulamalara dikkat edilmelidir:

- ✓ Aldığı –çıkardığı sıvı takibine başlanmalı, hidrasyon durumu değerlendirilmeli,
- ✓ Özel beslenme diyetine geçilmeli; diyet liften, yağdan ve laktozdan fakir olmalı,
- ✓ Şiddetli mide bulantısı, kusması olan hastaya sık aralıklarla az beslenme önerilmeli,
- ✓ 2-4 saatte bir yaşam bulgularını takibi yapılmalı,
- ✓ Kilo takibi yapılmalı,
- ✓ Ağrı değerlendirmeli (bölgesi, şiddeti),
- ✓ Alınan örnekler bekletilmeden gönderilmelidir.
- ✓ Hastaya ve aileye psikolojik destek verilmelidir.

**GvHH Diyeti**

Diyet, Gİ sistem tutulumlu GvHH gelişen HKHN hastaları için hazırlanmıştır. Diyet liften, yağdan ve laktozdan fakir olmalıdır. Hastalar, Gİ traktusu dinlendirme amaçlı tipik olarak total parenteral nütrisyon (TPN) alır ve semptomlar (ağrı ve ileus) gerilediğinde ve dışkı hacmi <1 lt/gün olduğunda oral GvHH diyetine geçiş yaparlar. Yağ ve laktoz toleransı bireysel olarak değerlendirilmelidir ve kimi hastalarda bazı gıdalar, diğer gıdalara göre daha geç başlanmalıdır. Yüksek volümlü sulu diare ve Gİ krampları eşlik eden akut GvHH durumunda tedavide ilk basamak olarak barsak dinlendirilmesi ve TPN kullanımı önerilir. Bulgu ve semptomlarda iyileşme başladığında (karın kramplarında azalma, dışkı volümünde azalma ve tipik olarak <500 ml/gün'e düşmesi) hastalara az miktarda izotonik berrak sıvı diyet başlanabilir.

**1. İzotonik diyet: Düşük posalı, düşük laktozlu içecekler ile oral diyet açılır.**

İçermeli: Seyreltilmiş meyve suyu (½ meyve suyu ve ½ buz), Tavuk suyu, Sulandırılmış soda (½ soda ve ½ buz)

İçermemeli: Süt, ticari sütlü karışımlar, ticari supplementler (örneğin Ensure ve Boost), Standart soda

**2. Tolere edilebilirse: Düşük lifli, düşük yağlı ve düşük laktozlu katılara geçilir.**

İçermeli: İşlenmemiş nişastalar (pirinç, makarna, ekme), konserve meyve (elma

püresi ve şeftali), sebze püreleri (kabak ve havuç), çorbalar (et suyu ve tavuk suyu), izotonik içecekler (laktosuz süt)

İçermemeli: Soslu, yağlı veya kızartılmış nişastalar, taze meyve, çiğ sebze, kremalı çorbalar, süt, süt karışımları, standart soda

### 3. Yukarıdakiler tolere edildiğinde eklenilecek gıdalar:

Derisi sıyrılmış tavuk göğsü, hindi, fırınlanmış balık gibi işlenmemiş et, pişmiş sebzeler, İçermemeli: çiğ et, kızarmış et ve çiğ sebzelerden kaçınmaya devam edilmelidir.

### Kutanöz aGvHH hemşirelik bakımı

EBMT-Türkiye Hemşire Grubu Konsensus 2018, Kemik İliği Nakli Hemşireliğinde kanıta dayalı bakım toplantısında 'aGvHH durumunda cilt bakım yönetimi özellikle hemşirelerdedir' sonucuna varmış ve konunun önemini belirtmiştir. Cilt bakımında nemlendirici kullanımı ön plana alınmış ve duş alma sıklığının gün aşırı olması önerilmiştir.

'The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses 2018' adlı kitabında aGvHH cilt bakımında; hemşirelerin öncelikli hedefi cilt bütünlüğünü korumak olduğu belirtilmiştir.

### 1. Makülopapüler döküntüde (kaşıntılı/ağrılı) hemşirelik bakımı:

- Ciltteki bulguların özelliğini ve yaygınlığını sıkı takip etmeli,
- Tercih edilen yumuşatıcıların düzenli olarak kullanılması (örn. QV, Hidromol, Diprobaz),
- Sabun yerine banyo/duş preparatlarının (örn. Dermol, QV, Hidromol) kullanılması,
- Yüksek koruyucu güneş kremi ve gerekirse lokal olarak topikal antipruritik ajanların (örn. Dermacol %0,5-1) kullanımı,

➤ Cilt hala pul pul ise, hastaya yumuşatıcılara ek olarak lipitler (örn. Hindistan cevizi yağı) uygulaması önerilebilir.

➤ Topikal immünomodülasyon (örn. steroid/takrolimus krem) yerel protokole göre reçete edilmelidir.

➤ Etkili emilimi sağlamak için steroidler yumuşatıcılarla farklı bir zamanda uygulanmalıdır (aralarında en az 30 dakika boşluk bırakılmalıdır).

**2. Eritrodermide hemşirelik bakımı:** Deride yoğun genel kızarıklık; tüm vücutta eriteme neden olan iltihaplanmaya denilmektedir. Klasik olarak vücut yüzeyinin %90'ından fazlasını tutar.

➤ Yumuşatıcıların düzenli olarak uygulanmasına devam edilmeli, mentol kremlerin kullanımı kısıtlı olmalıdır.

➤ Sıvı alımı artırılmalıdır.

**3. Büllöz/deskuamasyonda (Evre IV) hemşirelik bakımı:** Büyük kabarcıkların oluşumu ve dermis/epidermisin bazal tabakadan ayrılması büyük sıvı kaybına neden olur.

➤ Bu hastaların ciddi yanıkları olan bir kişi gibi tedavi edilmesi gerekir.

➤ Ağrıyı ve enfeksiyon riskini en aza indirmek için steril suyla pansuman, antibakteriyel krem (örn. Flamazine) uygulama

➤ Lezyonlara yanık tedavisinde kullanılan çinko içeren kremler sürülebilir

➤ Krem doğrudan steril ameliyathane gazlı bezine uygulanabilir ve travmayı önlemek için hastanın etrafına sarılabilir.

Önerilen ürünler merkezlere göre değişebilmektedir.

### Kaynaklar

1. Gülbeyaz Can, Seçkin Erdal, Şerife Koçubaba. Kemik İliği Nakli Hemşireliğinde Kanıta Dayalı Bakım, Konsensus 2018. Nobel tıp Kitabevleri, İstanbul, 2020
2. Syed A. Abutalib, Parameswaran Hari, Clinical Manuel of Blood and Bone Marrow Transplantation, çeviri Oral Nevruz, Hematoloji Uzmanlık Derneği. Ankara, 2019
3. John Murray, Jacqui Stringer, and Daphna Hutt;M. Kenyon, A. Babic (eds.), The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses, EBMT and the Author(s) 2018;11;221-251
4. Sevgi Kalayoğlu Beşışık, Türkiye Klinikleri J Hematol-special Topics. 2017;10(4):221-7
5. Paul J.Martin, Overview of Hematopoietic Cell Transplantation Immunology, Thomas' hematopoietic Cell Transplantation, 2010, Chapter 11;137-139
6. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft versus-host disease. Lancet 2009; 373:1550-1561.
7. Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2007;137(2):87-98.
8. Peggy A.VU, Edward W.Cowen; Häusermann P, Steiger J, Passweg J (eds): Transplantasyon Dermatolojisi. Curr Probl Dermatol. Basel, Karger, 2012, cilt 43, s. 101-115
9. Reinhold Munker, Gerhad C.Hildebrandt, Hillard M.Lazarus, Kerry Atkinson, THE BMT DATA BOOK; Chapter 24, Diagnosis and treatment of graft-versus-host disease; 311-314
10. Stacey Evert, Blood and Marrow Transplant Handbook, Second Edition, Chapter 7 Nutrition;81-83
11. Mert Erciyeştepe (uzmanlık tezi), İpek Yönel Hindilerden (tez danışmanı), Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli yapılan hastalarda CMV enfeksiyonunun sıklığı ve klinik seyri üzerine etkisi. İstanbul, 2020

# Nakil Hemşiresi Olmak; İşimi Seviyorum Ama Tükenmişlik ve Yorgunluk Nasıl Toparlanır?

Hümeyra SAYIM

Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**E**rciyes Üniversitesi kemik iliği nakli kliniğinde 12 yıllık kemik iliği nakil hemşiresi olarak bu sunuyu yapıyor olmak büyük gurur kaynağı. Nakil hemşiresi olmak zaten bir ayrıcalıktır. Çünkü bir nakil hemşiresi tam donanımlı bir hemşiredir. Verilen eğitimler, standardize edilmiş prosedürler, yoğun iş temposu içinde sahada tam yetki ile alabildiğimiz kararlar ancak ve ancak yüklü bir bilgi birikimi, bütüncül olarak hastaya yaklaşabilme, profesyonel hasta bakımını amaç edinmiş, ekibin tüm üyelerini en iyi şekilde organize edebilme yeteneğine sahip bir hemşire tarafından uygulanabilir. Bu yüzden de işimi seviyorum.

Doğrudan insana hizmet eden, birebir insanla iletişim halinde olması zorunlu olan meslek gruplarından biri olan hemşirelikte çokça görülen ve sıkça literatürde yer alan tükenmişlik ve yorgunluk kavramı da özellikle pandemi döneminde daha net şekilde kendini göstermiş olup, toplumumuz tarafından daha anlaşılır hale gelmiştir.

Tükenmişlik kavramı ilk kez 1974 yılında Freudenberger tarafından ortaya atılmıştır. Freudenberger tükenmişliği: İnsanların aşırı çalışma sonucu artık işin gereklerini yerine getiremez bir duruma gelişlerini ifade eden duygusal tükenme durumu olarak tanımlamıştır. (Leiter, 1991: 547).

Tükenmişlik, hemşirelerin esenliği, örgütsel işleyişler ve hastaların sağlığı ve bakımı gibi konularda istenmeyen sonuçların yaşanmasına neden olduğundan bir çalışma alanı olarak birçok araştırmacının dikkatini çekmeye devam etmektedir. (Başar ve Basım, 2016).

Tükenmişlik aşırı iş yükü, hizmet alanlarla kurulan uzun süreli temas, yöneticilerin kötü niyetli, zehirleyici ve uygunsuz tutum ve davranışları, yönetim süreçlerinde algılanan adaletsizlikler ve/veya meslektaşların ve yöneticilerin yetersiz desteği gibi birçok stres etkeninden sürekli bir şekilde etkilenme sonucunda çalışanların, kendilerini zihinsel olarak yorgun ve bitkin hissettikleri, işlerine karşı yabancılaştıkları, işlerinden soğudukları ve kendilerini pek çok konuda yetersiz görmeye başladıkları psikolojik bir sendrom olarak ele alınmaktadır. (Maslach ve Jackson, 1986).

## Hemşirelerin Tükenmelerine Yol Açan Etmenler

Hemşirelerin tükenmelerine yol açan bireysel etmenler: Bireysel etmenler ile hemşirelerin kişisel özellikleri ve deneyimleri belirtilmektedir. Bu etmenler arasında; stres yaşamaya yatkın olmak (Parker ve Kulik, 1995), nevroitik olmak, hatalardan ve başarısızlıklardan dolayı kendini suçlama eğiliminde olmak (Shimizutani ve ark., 2008), deneyimsiz ve genç olmak (Duquette, Keruac, Sandhu ve Ducharme, 1995), görevleri yerine getirirken duygusal emek harcamak (Bartram, Casimir, Djurkovic, Leggat ve Stanton, 2012) ve duygusal zeka bakımından yetersiz olmak (Gerits, Derksen, Verbruggen ve Katzko, 2005) gibi özellikler sayılmaktadır.

Hemşirelerin tükenmelerine yol açan bağlamsal etmenler: Bağlamsal etmenler, çevresel, örgütsel ve/veya mesleki koşullardan kaynaklanmaktadır. Bunlar arasında; hemşirelerin harcadıkları çaba ile karşılığında elde ettikleri kazanç arasında eşitsizlik olması (Bakker,

Killmer, Siegrist ve Schaufeli, 2000), aşırı iş yükü altında ezilmeleri ve iş gereksinimlerinin aşırı ölçüde artması, hemşirelerden görevlerini kısa sürede tamamlamalarının beklenmesi (Demerouti, Bakker, Nachreiner ve Schaufeli, 2000) gibi durumlar sıralanmaktadır.

#### Hemşirelerin tükenmelerini hızlandıran etmenler:

Bireysel ve bağlamsal etmenlerin yanı sıra hemşirelerin tükenme süreçlerini hızlandıran etmenler de bulunmaktadır. Hızlandırıcılar hemşirelerin tükenmelerine yol açan bireysel ve bağlamsal etmenlerin etkilerini güçlendirmektedir. Hızlandırıcı etmenlerin bazıları yapılan araştırmalarla ortaya çıkarılmıştır. Örneğin, Schmitz, Neumann ve Oppermann (2000)'a göre iş stresi, dışsal kontrol odağına sahip olan hemşirelerde, içsel kontrol odağına sahip olanlara kıyasla daha güçlü bir şekilde tükenmişliğe neden olmaktadır. Görgens-Ekermans ve Brand (2012) ise iş stresinin, düşük düzeyde duygusal zekaya sahip olan hemşirelerde, yüksek düzeyde duygusal zekaya sahip olanlara kıyasla daha güçlü bir şekilde tükenmişliğe neden olduğunu belirtmektedir. Campana ve Hammoud (2015)'e göre hemşirelere nezaketsiz ve kaba davranılması, işyerinde adaletsiz bir yönetim olduğunu algılayan hemşirelerde daha güçlü bir şekilde tükenmişliğe yol açmaktadır.

#### Hemşirelerin tükenmelerinin sonuçları

Hemşirelerin tükenmelerinin bireysel sonuçları: Hemşirelerin tükenmelerinin bireysel sonuçları arasında; çeşitli fiziksel rahatsızlıkların ve hastalıkların ortaya çıkması, düşük iş performansı gösterilmesi (Giorgi ve ark., 2016), akıl sağlığının kaybedilmesi ya da bozulması, gereksiz yere ve/veya hastalık nedeniyle işe gidilmemesi, işten ayrılmaya niyet edilmesi (Parker ve Kulik, 1995), yaşamdan ve yapılan işlerden doyumlu olunmaması (Bogaert, Clarke, Roelant, Meulemans ve Van de Heyning, 2010; Demerouti ve ark., 2000) gibi durumlar yer almaktadır.

Hemşirelerin tükenmelerinin örgütsel sonuçları: Hemşirelerin tükenmelerinin örgütsel sonuçları arasında; hastaların verilen hizmetlerden doyumlu olmamaları (Leiter, Harvie ve Frizzell, 1998), tanı, tedavi ve bakım hizmetlerinin kalitesinin düşük olması (Bogaert, Meulemans, Clarke,

Vermeyen ve Van de Heyning, 2009), ilaç hataları, hastalıkların başkalarına bulaşması (Nantsupawat, Nantsupawat, Kunaviktikul, Turale ve Poghosyan, 2016), görev ve sorumlulukların savsaklanması (Başar ve Basım, 2016) ve hastalara kötü davranılması (Neuberg, Zeleznik, Mestrovic, Ribic ve Kozina, 2017) yer almaktadır.

Hemşirelerin tükenmelerinin sonuçlarını ağırlaştırıcı etmenler: Hemşirelerin tükenmelerinin bireysel ve örgütsel sonuçlarının yanı sıra, tükenmişliğin etkilerini daha da olumsuz hale getiren bazı etmenler bulunmakta olup bunlar hemşirelerin tükenmişliğinin sonuçlarını ağırlaştırmaktadır. Örneğin, Garcia-Izquierdo, Meseguer de Pedro, RiosRisque ve Sanchez (2018)'e göre tükenmişlik, fiziksel ve psikolojik dayanıklılığı zayıf olan hemşirelerde diğer hemşirelere kıyasla daha güçlü bir şekilde sağlık sorunları yaşanmasına yol açmaktadır. Başar ve Basım (2016) ise tükenmişliğin, işyerinde sergilenen politik davranışları yüksek düzeyde algılayan hemşirelerde diğer hemşirelere kıyasla daha güçlü bir şekilde işten ayrılma niyetinin gelişmesine yol açtığını belirtmektedir. Tüm bu bulgular, tükenmişlik sendromunun hemşirelerin günlük işlevleri ve esenlikleri ile birlikte sağlık hizmeti sunucularının işleyişleri açısından sahip olduğu önemi göstermektedir. Bu nedenle, hemşirelerin tükenmelerini önlemeye yönelik stratejiler geliştirmek, istenmeyen sonuçların üstesinden gelmesine katkı sağlayabilecektir.

Dünyamızı saran ve hızla yayılmakta olan, öncesinde kimsenin öngöremediği bir virüse karşı karşıyayız. Salgının başından beri tüm sağlık çalışanları endişe, kaygı ve belirsizlik içerisinde. Hele de sürecin başındaki dönemde virüse dair bilimsel bilginin yetersizliği, virüsün tedavisinin bulunamamış olması, her gün enfekte olma riskiyle burun buruna yaşama, hastalığı taşıma dolayısıyla ailesini, yakınlarını, sevdiklerini görmemek, uzak kalmak, bunun yanı sıra hastalarının ölümlerine tanık olmaları aşırı dozda strese maruz kalmalarına sebep olmuştur. Böyle bir dönemde tükenmeleri de normal, beklenen bir durumdur. Sağlık alanındaki mesleklerin doğası başlı başına emek yoğun, yoğun iş temposu, iş yükü ve zaman baskısı içeren, zorlu bir meslek grubu.

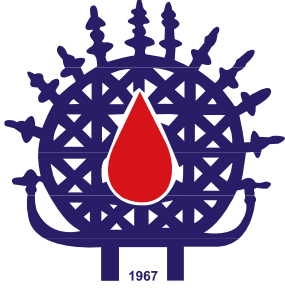
Aşırı çalışma, fazla iş yükü, yoğun iş temposu, zaman baskısı, mesleğin doğasının

getirdiği gereklilikler ve sorumluluklar, çalışma alanının olumsuz fiziksel koşulları, maskeyle iş yapmanın getirdiği rahatsızlıklar, ödüllendirme kriterlerinin yetersizliği, covid-19'un meslek hastalığı olarak kabul edilmemesi sağlık çalışanlarının başlıca tükenme nedenleri olmaktadır. Pek çok sağlık çalışanı uzun saatler boyunca maske kullanımı kaynaklı hipoksi yaşamış, saatlerce maskeyle iş yapmakta zorlanmışlardır.

Pandeminin başlarında virüsün başlangıçta herkes için yeni bir hastalık olması, henüz tedavisinin olmaması, yakınlarını koruma amaçlı aileleri ve sevdiklerinden uzakta kalmaları, hızla artan aşırı iş yükü, hali hazırda ki nöbetlere bir de covid nöbetlerinin eklenmesi yeterince stres faktörü sebebidir. Yorgunluk, yoğunluk ve yönetilmeyecek seviyeye ulaşan stres, anksiyete, depresyon, duygu durum bozuklukları, erken emeklilikler, beklenmedik istifalar gibi pek çok durum tükenmişlik sendromuna bağlı olarak yaşandı ve yaşanmaya da devam ediyor.

#### Tükenmişlik ve yorgunluk nasıl toparlanır?

- Tükenmişliğe yol açması olası nedenlerin giderilmesi için faaliyetler yapılması
- Çalışma saatlerinin ve nöbet sayılarının gözden geçirilerek yeniden düzenlenmesi
- İş yükü ve stresin daha fazla olduğu acil servis ve yoğun bakım üniteleri gibi birimlere yeni personel alınmasının ve ücretlerin iyileştirilmesi
- Hemşirelerin hizmet verdikleri ortam ve koşullar iyileştirilmesi, onların işlerinden doyum elde edebilmeleri için örgütsel desteklerin sağlanması,
- Nöbetlerin iş yüküne göre ve yıpranmayı önleyecek şekilde düzenlenmesi,
- Çalışanlara psikolojik danışmanlık hizmetlerinin sağlanması,
- Meslek içi eğitim konularına ağırlık verilmesi,
- Hemşirelerin iş doyumunu sağlaması, onların mesleki tükenmişliklerini minimum seviyeye indirgeyebilecek bir etken olduğunun dikkate alınması, düzenlemelerin buna göre yapılması ve kurumların çalışanlarına ve ailelerine sosyal imkânlar sağlaması.



# Sözlü Bildiriler



## ■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

SS-01

Referans Numarası: 6

**PEDİATRİK TALESEMİ HASTALARINDA KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI DEMİR ŞELASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİĞİ**Funda Tayfun Küpesiz<sup>1</sup>, Çiğdem Sivrice<sup>1</sup>, Ayşe Nur Akınel<sup>1</sup>, Gülen Tüysüz Kintrup<sup>1</sup>, Elif Güler<sup>1</sup>, Alphan Küpesiz<sup>1</sup><sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd

**Giriş:** Talasemi majör hastalarında vücut demir yükünün artışına ilişkin çalışmalarda aşırı demir yükünün neden olduğu sorunlar oldukça iyi gösterilmiştir [1-2]. Küratif amaçlı HCST yapılan hastalarda demir yükü nakilden sonra da uzun dönem devam etmektedir [3-5]. Literatürde nakil sonrası döneme ait olarak şelasyon tedavisine ilişkin az sayıda pediatrik çalışma vardır [5-7]. Bu çalışmada nakil sonrası dönemde oral şelasyon tedavisi kullanılan hastalarımızın sonuçlarını sunuyoruz.

**Method:** Bu retrospektif gözlemsel çalışma ile Akdeniz Üniversitesi Pediatrik Kemik İliği Nakil ünitesinde Ocak 2008 - Ekim 2020 tarihleri arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan 113 talasemi hastası tarandı. Nakil sonrası oral şelasyon tedavisi kullandığımız pediatrik Talasemi Majör hastalarımızın sonuçları değerlendirildi.

**Sonuçlar:** Talasemi nedeni ile nakil yapılan 58 çocuk hastaya deferasirox (DFX) başlandı. Oral şelatör kullanan hastaların ortalama yaşı 9,1± 4.2 yıl (ortanca, 9.4 yıl; aralık 1.7 - 18 yıl) idi. Aktif greft versus host hastalık (GVHH) bulgusu olmayan ve immunsupresif tedavisi kesilen hastalarımızdan serum ferritin değeri >1000 ng/dL olanlara şelasyon tedavisi başlandı görüldü. Nakil öncesi dönemde pesaro sınıflamasına göre hastalarımızın sadece %20'si Class III idi. Hastaların tümü oral şelatör olarak DFX kullandı. Bir hastada DFX kullanımına bağlı ootoksitesite gelişmesi nedeni ile DFX sonrası deferiprona geçildi. DFX dozu 10 mg/kg/gün olarak başlanıp tedavi yanıtına göre kademeli olarak 30 mg/kg/güne artırıldı, bir hastada 40 mg/kg/gün doza çıkıldığı görüldü. Ortalama DFX dozu, 23.6 ±5.6 (mode:20) olarak bulundu. Tedavi başlanmadan önce hastaların serum ferritini ortalama 2166 ± 1038 ng/ ml ölçüldü (Tablo 1). Tedaviye ortalama 12± 6,7 ay sonra başlandı ve ortalama 15,7±11.5 ay devam edildi. Tedavi kesiminde ölçülen serum ferritini olup ortalama 693 ± 405 ng/ml olup ortalama -1472,75 ± (1121,09) ng/ ml azalma saptandı (P<0,001 vs şelasyon sonrası) (Tablo 2). Hastaların %52'sinde tedavi kesiminde serum ferritini 500 ng/dL'nin altına düşürüldü. Hastaların %17'sinde bulantı, kusma, karaciğer enzim yüksekliği, proteinüri gibi yönetilebilen yan etki görülürken bir hastamızda ototoksitesite gelişmişti.

**Tartışma:** Bizim sonuçlarımızda literatür ile uyumlu olup DFX tedavisinin etkin ve güvenli olarak serum ferritin düzeylerini düşürdüğünü gösterdik. Li ve arkadaşlarının da 16 pediatrik talasemi hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında şelasyon tedavisi 3. Ayda başlamış olup greft yetmezliği görmediklerini bildirmişlerdir (38). Bu çalışmaya dayanarak çok yüksek hepatik demir yüküne sahip talasemi hastaları için nakil sonrası erken komplikasyonlardan kurtulur kurtulmaz en erken zamanda şelasyon tedavisi başlanmasını önermişlerdir. Ancak literatürde çocuk yaş grubunda bu kadar erken DFX şelasyon tedavisi başlanan başka bir çalışma mevcut değildir (7). Hastaların hastane kontrollerinin daha sık olduğu daha erken dönemde şelasyon başlamış olsaydı ferritin değerleri daha da düşürülebilir.

Sonuç olarak; nakil sonrası tedavinin en erken ne zaman başlanabileceğine ilişkin iyi planlanmış çalışmalar ile şelasyon tedavisi başlanma zamanının greft rejeksiyonu ya da GVHH üzerine etkilerinin değerlendirildiği karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda HKHN sonrası demir yükü ve şelasyon tedavisi konusunda kılavuzların daha net önerilerde bulunabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** posttransplant şelasyon, hematopoetik kök hücre nakli, talasemi majör

**Kaynaklar**

1. Yesilipek MA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Hemoglobinopathies. Hemoglobin. 2020;1-8.
2. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. Haematologica. 2014;99(5):811-20.
3. Angelucci E. Complication free survival long-term after hemopoietic cell transplantation in thalassemia. Haematologica. 2018;103(7):1094-6.
4. Yesilipek MA, Ertem M, Cetin M, Oniz H, Kansoy S, Tanyeli A, et al. HLA-matched family hematopoietic stem cell transplantation in children with beta thalassemia major: the experience of the Turkish Pediatric Bone Marrow Transplantation Group. Pediatric transplantation. 2012;16(8):846-51.
5. Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Bone marrow transplantation in thalassemia. The experience of Pesaro. Annals of the New York Academy of Sciences. 1998;850:270-5.
6. Uygun V, Tayfun F, Akcan M, Karasu GT, Kupesiz A, Hazar V, et al. Quality of life assessment in hematopoietic stem cell transplantation performed on thalassemia major patients. Pediatric hematology and oncology. 2012;29(5):461-71.
7. Li CK, Lai DH, Shing MM, Chik KW, Lee V, Yuen PM. Early iron reduction program for thalassemia patients after bone marrow transplantation. Bone marrow transplantation. 2000;25(6):653-6.

**Tablo 2.** Nakil yapılan talasemi majör hastalarında deferasirox tedavisi öncesi ve sonrası ferritin ve laboratuvar parametrelerindeki değişiklik

	Mean ± (Std. Deviation)	95%CI (Lower_Upper)	t	p değeri (paired samples test)
<b>Ferritin değişimi</b>				
Şelasyon tedavisi sonrası- Şelasyon tedavisi öncesi	-1472,75 ± (1121,09)	(-1767,53-1177,98)	-10,0	,000
Şelasyon tedavisi sonrası- Nakil öncesi	-1356,19 ± (1127,62)	(-1652,68-1059,70)	-9,16	,000
<b>AST değişimi</b>				
Şelasyon tedavisi sonrası- Şelasyon tedavisi öncesi	-8,29 ± (25,64)	(-15,04_ -1,55)	2,46	,017
<b>ALT değişimi</b>				
Şelasyon tedavisi sonrası- Şelasyon tedavisi öncesi	-10,10 ± (35,82)	(-19,52_ -0,68)	-2,14	,036
<b>Kreatin değişimi</b>				
Şelasyon tedavisi sonrası- Şelasyon tedavisi öncesi	0,07 ± (0,17)	(-19,52_ -0,68) (0,03_ 0,11)	3,35	,001

Tablo 1. Şelasyon tedavisi alan hastaların laboratuvar ve klinik özellikleri		
<b>Nakil öncesi Ferritin (ng/dL)</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b>2052.75 ± 986.15</b>
	Median, (range)	1753 (774 - 5109)
Şelasyon tedavisi öncesi Ferritin (ng/dL)	Mean ± SD	2166 ± 1038
	Median, (range)	1829 (1015 - 6120)
Şelasyon tedavisi sonrası Ferritin (ng/dL)	Mean ± SD	693 ± 405
	Median, (range)	589 (170 - 2058)
Nakil sonrası şelasyon tedavisi başlanma zamanı (ay)	Mean ± SD	12,14 ± 6,77
	Median, (range)	9,9350 (5,8 - 36,6)
Şelasyon tedavisi süresi	Mean ± SD	15,68 ± 12,23
	Median, (range)	12,2 (0,47 - 52,97)
Şelasyon tedavisi	Devam eden hasta sayısı	7 (%13,6)
	Biten hasta sayısı	51(%86,4)

### ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

## SS-02 Referans Numarası: 8

### AML VE ALL HASTALARINDA HLA TAM UYUMLU ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE POST-TRANSPLANT SIKLOFOSFAMİD'İN KLİNİK SONUÇLARI

Osman Kara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medical Park Göztepe Uygulama Hastanesi-istanbul

**Giriş:** Post Transplant Siklofosfamid (PTCy) uygulaması uzun yıllardır HLA Haploidentik kök hücre naklinde graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi amacı ile, invivo/invitro T hücre depleasyonu yerine başarı ile kullanılmakta olan T hücre replasyon yöntemidir (1). Maliyeti, kolay uygulanabilirliği ve klinik sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, kök hücre transplantasyonunda tecrübeli çok sayıda merkez PTCy uygulamasını akraba içi ve akraba dışı nakillerde kullanmaya başlamış; PTCy uygulamasının özellikle şiddetli (grade 3-4) akut ve kronik GVHD'yi, klasik immünsüpresif tedavilere (IST) nazaran istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde azalttığını gözlemlemiştir (2). Bu bilgiler ışığında; akut lösemi (AML/ALL) hastalarında yapılan HLA tam uyumlu Allojeneik kök hücre nakillerinde (AKHN), GVHD profilaksisi olarak uygulanan klasik uzun süreli IST (siklosporin ve metotreksat) ile PTCy uygulamasının klinik sonuçlarını retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.

**Metod:** 2016-2018 tarihleri arasında yaşları 19 ile 68 arasında değişen, yüksek riskli AML veya ALL tanısıyla HLA tam uyumlu (akraba içi veya dışı) donörden Bahçeşehir Üniversitesi Medical Park-Göztepe Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde AKHN yapılmış olan 38 hastanın verileri incelendi. Hastalar, GVHD profilaksi rejimlerine göre PTCy, Mikofenolat Mofetil (MMF) ve Tacrolimus (TAC) alan 17 hasta birinci grup, Metotreksat (MTX) ve Siklosporin (CysA) alan 21 hasta da ikinci grup olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara allograft infüzyonu sonrası +3 ve +4. günlerde 50 mg/kg/gün dozunda siklofosfamid (Cy), +5d +28. güne kadar 3000 mg MMF ve +5d itibaren 0.03 mg/kg/gün dozundan TAC iv verildi. +14.günden itibaren TAC oral forma geçildi ve minimum +90. güne kadar terapötik index aralığı 5-15 ng/ml olacak şekilde devam edildi. İkinci gruptaki hastalara ise -2. günden başlamak üzere 3 mg/kg/gün dozundan ikiye bölünmüş dozda CysA iv verildi. Mtx +1.günde 15 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda, +3,+6 ve +11.günlerde ise 10 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda verildi. CysA +14.günden itibaren oral forma geçildi ve CysA terapötik düzey aralığı 200-400 ng/ml olacak şekilde en az 6 ay devam edildi.

**Bulgular:** PTCy grubunda tüm derecelerde Akut GVHD (aGVHD) oranı %17.6 iken, MTX-CysA grubunda %33.3 oranında bulunmuştur (p=0.46). Grade III-IV aGVHD, MTX-CysA kolunda 2 vakada (%9.5) saptanmış olup, PTCy grubundaki hastalarda hiç izlenmemiştir (p>0.05). aGVHD alt gruplarına bakıldığında MTX-CysA kolunda cilt GVHD'si (n=7) istatistiksel oranda

anlamlı derecede fazlaydı (p=0.05) Kronik GVHD (cGVHD) sıklığı açısından MTX-CysA grubunda 5 vakada (%23.8), PTCy grubunda 3 vakada (%17.6) cGVHD gözlemlendi (p=0.70). Nötrofil ve trombosit engraftmanlarında her iki grup arasında belirgin bir fark gözlenmezken, lenfosit iyileşme periyodu MTX-CysA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısaydı (20.5 gün- 30.5 gün, p<0.001). Lenfosit iyileşme sürecindeki MTX-CysA grubu lehine olan anlamlı farka rağmen, CMV reaktivasyonu (%66.7 ve %35.3, p=0.11) ve ciddi febril nötropeni (%55.6 ve %33.3, p=0.31) MTX-CysA kolunda daha fazlaydı. Her iki grupta da 30. gün donör kimerizm oranları >%95 olarak saptandıysa da, primer-sekonder graft yetersizliği MTX-CysA kolunda daha fazla izlendi (%38.1 ve %23.5, p=0.54). MTX-CysA kolunda, hemorajik sistit (%14.3) ve transplant ilişkili mikroanjio-pati (%4.8), beklenildiğinin aksine PTCy grubuna kıyasla daha sık olarak izlenmiştir. Her iki grupta da veno-okluzif hastalık veya fulminan hepatit gözlenmemiştir. Transplant ilişkili mortalite (TRM) MTX-CysA kolunda daha fazlaydı (%9.5 ve %0, p=0.49). Transplant sonrası +180. Gün itibarıyla, PTCy grubunda tam sağkalım (OS) %100, progresyonsuz sağkalım ise (PFS) %86.3 iken, bu oranlar MTX-CysA grubunda sırasıyla %85.7 ve %76.2 (p=0.920 ve p=0.413) olarak izlendi.

**Sonuç:** Akut lösemilerin HLA tam uyumlu AKHN'lerinde; GVHD önlenmesi amacı ile PTCy,MTX-CysA bazlı rejimlere nazaran daha güvenilir şekilde kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** PTCy, Akut lösemi, Allojeneik kök hücre nakli, Akut GVHD, HLA tam uyumlu AML/ALL

#### Kaynaklar

- 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
- Blood. 2016 Mar 17;127(11):1502-8. doi: 10.1182/blood-2015-10-672071. Epub 2016 Jan 13. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantationMarco Mielcarek 1, Terry Furlong 2, Paul V O'Donnell 1, Barry E Storer

Tablo 1. Hasta Özellikleri

	Transplant Sonrası Siklofosfamid Grubu (PTCy) (n=17)	Metotreksat - Siklosporin A Grubu (MTX-CysA) (n=21)
<b>Yaş (Ortalama)</b>	47 (25 - 68)	44 (19 - 65)
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek (%)	9 (53)	17 (82)
Kadın (%)	8 (47)	8 (38)
<b>Hastalık</b>		
ALL (%)	5 (29,4)	7 (33,3)
AML (%)	12 (70,6)	14 (66,7)
<b>Allograft Kaynağı</b>		
Akraba (%)	14 (82,4)	19 (90,5)
Akraba Dışı (%)	3 (17,6)	2 (9,5)
<b>Hastalama Rejimi</b>		
Mikofenolat (%)	11 (64,7)	17 (82)
Azaltılmış Dozda (%)	6 (35,3)	4 (19)
<b>İnfüzyon Edilen CD34+ Kök Miktarı (x 10<sup>6</sup>/kg)</b>	5,5	5,5

Tablo 2. Klinik Sonuçlar

	PTCy (n=17)	MTX-CysA (n=21)	P Değeri	
Engraftman Süresi (Gün)	Nötrofil	16	25	0,636
	Trombosit	24	21	0,903
	Lenfosit	30,5	20,5	< 0,001
Febril Nötropeni	5 (%32,3)	25 (%55,6)	0,210	
CMV Reaktivasyonu	6 (%35,3)	24 (%66,7)	0,110	
Akut GVHD	Tüm	3 (%17,6)	7 (%33,3)	0,460
	Grade II - IV	3 (%17,6)	6 (%28,6)	0,104
	Grade III - IV	0 (%0)	2 (%9,5)	0,492
	Cilt	1 (%5,9)	7 (%33,3)	0,053
	GIS	0	0	
	KC	2 (%11,8)	1 (%4,8)	0,577
Graft Yeterlilik	4 (%23,5)	8 (%38,1)	0,542	
Transplant İlişkili Komplikasyon	Kronik GVHD	3 (%17,6)	5 (%23,8)	0,708
	Memorik Sikt	1 (%5,9)	3 (%14,3)	0,613
	Veno-okluzif Hastalık	0	0	
	Trombotik Mikroangiopati	0	1 (%4,8)	1,000
	Fulminan Hepatit	0	0	
Kimerizm kaybı	0	3 (%14,3)	0,238	
Tedavi (Transplant) İlişkili Mortalite	0	2 (%9,5)	0,492	

**Notlar:** Sözlü sunumda sunulan hastaların 2.yıl verileri 2022 yılında - aynı kongrede sunulacaktır.

### ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

## SS-03 Referans Numarası: 13

### ALLOJENEİK KEMİK İLİĞİ NAKLİNDE DEFİBROTİD KULLANIMI GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI ÜZERİNE ETKİLİ Mİ?

İrfan Yavaşoğlu<sup>1</sup>, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükdiler<sup>1</sup>, Gürhan Kadıköylü<sup>2</sup>, Gökhan Sargın<sup>3</sup>, Ali Zahit Bolaman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erşkin Hematoloji B.d.

<sup>2</sup>İzmir Özel Kent Hastanesi, Erşkin Hematoloji Kliniği

<sup>3</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erşkin Romatoloji-immünoloji B.d.

**Giriş-amaç:** Veno-okluzif hastalık/Sinüzoidal obstrüksiyon Sendromu(VOD/SOS), allojeneik kemik iliği naklinin (AKİT) endotel disfonksiyonu sonucu gelişen komplikasyonlarından. Tedavisinde endotel koruyucu ve trombotik-fibrinolitik düzenleyici etkileri ile defibrotid (DF) etkili olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda son yıllarda AKİT'te, VOD/SOS gelişimini önlemek amacıyla DF kullanımı artmaktadır. Graft versus host hastalığı (GVHD) ister akut ister kronik ve overlap olsun AKİT'teki en önemli morbidite ve mortalite nedenidir(1). Burada 2014-2020 yılları arasında AKİT uygulanan 81 hastayı DF kullanımı ve akut-kronik GVHD gelişimi açısından retrospektif olarak değerlendirdik.

**Materyel-Metod:** Değerlendirilen 81 hastanın 34'ü(%41,9) profilaksi amaçlı (25mg/kg/gün dozundan 21 gün) DF kullanırken 47 hasta kullanmamıştı. Akut ve kronik GVHD değerlendirmesi +100 gün üzerinden yapıldı(2, 3). Kronik GVHD hastanın yaşam süresi içinde değerlendirildi. 4 hastada overlap GVHD gözlemlendi. DF kullanımı ile akut GVHD daha fazla görülürken, kronik GVHD'de fark yoktu. Aynı şekilde GVHD (derece 1-2/3-4 olarak değerlendirildi) dereceleri arasında da fark saptanmadı. DF kullananlarda ilk 100 günde 5 hasta kaybedilirken, DF kullanımı olmayanlarda kayıp yoktu. DF kullanmayan grupta, 1 hastada EBMT kriterlerine göre VOD/SOS gelişimi gözlemlendi. Hastaların sonuçları Tablo 1'de özetlendi. Veriler SPSS 21 version ve Ki Kare testi ile değerlendirildi. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

**Sonuç-Tartışma:** DF kullanımı akut ve kronik GVHD gelişimi açısından değerlendirildi. Çalışmamızda DF kullanımı ile akut GVHD gelişimi daha fazla görüldü. Kronik GVHD gelişimi açısından fark saptanmadı.

Literatürde DF kullanımı ile GVHD ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Fareler üzerindeki in vitro çalışmada T lenfosit ve nötrofil etkileşimi üzerinden akut GVHD'de etkili olduğu gösterilmiştir (4). Diğer bir deneysel çalışmada "endotelial hücre line" aktivasyonunu inhibe ederek akut GVHD'yi baskıladığı gösterilmiştir(5). Klinik bir çalışmada ise bizim çalışmamıza zıt olarak akut GVHD daha az görülmüştür(6). Bizim çalışmamız bilgilerinize göre hem akut hem kronik GVHD'yi değerlendiren ilk çalışmadır. DF kullanımı profilaksi amaçlı daha çok VOD/SOS açısından yüksek riskli hastalarda tercih edilmektedir. Aynı riskli grup GVHD gelişimi açısından da önemlidir. Bu riskler çalışmamızda DF kullanılan grupta daha fazla akut GVHD görülmesini açıklayabilir. Hem DF kullanımının hem de GVHD gelişimine ait risk alt grupların değerlendirildiği homojen, yüksek sayıda hastayı içeren çalışmalar ile DF kullanımının GVHD üzerine etkisi açıklığa kavuşacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Allojenik kemik iliği nakli, Defibrotid, Graft versus host hastalığı

#### Kaynaklar

- 1- Penack O, Marchetti M, Ruutu T, ve ark. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2020 ;7(2):e157-e167.
- 2- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, ve ark. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation.* 1974; 18:295–304.
- 3- Madan H, Jagasia, Hildegard T. Greinix, Mukta Arora, ve ark. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 March ; 21(3): 389–401.
- 4- Garcia-Bernal D, Palomo M, Martinez CM, ve ark. Defibrotide inhibits donor leucocyte-endothelial interactions and protects against acute graft-versus-host disease. *J Cell Mol Med.* 2020 ;24:8031-8044.
- 5- Martinez-Sanchez J, Hamelmann H, Palomo M, ve ark. Acute Graft-vs.-Host Disease-Associated Endothelial Activation in vitro Is Prevented by Defibrotide. *Front Immunol.* 2019 ;10:2339.
- 6- Tekgündüz E, Kaya AH, Bozdağ SC, ve ark. Does defibrotide prophylaxis decrease the risk of acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation? *Transfus Apher Sci.* 2016 ;54:30-4.

Tablo 1. DF kullanımı olan -olmayan grubun kıyaslanması

	DF alanlar(n=34)	DF almayanlar(n=47)	p
Yaş	39,5±10	45±11	>0.05
Cinsiyet K / E	15 / 19	17 / 30	>0.05
Hastalık tipi: Myeloid -Lenfoid -Aplastik Anemi	25 - 7 - 2	28 - 18 - 1	0,028
Tedavi şekli: MAC -non MAC -RİC	13 - 5 - 16	16 - 17 - 14	0,043
Nakil tipi: 10/10 akraba içi - 10/10 akraba dışı - 9/10 akraba içi - 9/10 akraba dışı - Haplo	11 - 11 - 2 - 7 - 3	39 - 3 - 2 - 1 - 2	0,001
CD 34 kg/10 <sup>6</sup>	8,1	7,6	>0,05
Verici yaşı	35±13	43±14	0,013
Akut GVHD Olmayan -Olan	6 - 28	18 - 29	0,047
Kronik GVHD Olmayan -Olan	20 - 9	38 - 9	0,274
Overlap GVHD	2	2	
VOD/SOS gelişimi	-	1	

## ■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

## SS-04 Referans Numarası: 18

## PERİFERİK KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONUNDA MOBİLİZASYON BAŞARISINA VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN ETKİSİ

Sevil Sadri<sup>1</sup>, Yaşa Gül Mutlu<sup>1</sup><sup>1</sup>Istanbul Medipol Üniversitesi

**Giriş:** Ototolog kök hücre nakli (OKHN), hematopoeitik malignitelerin birçoğunun başlangıcında veya nüks durumunda tedavinin önemli bir parçasını oluşturur. OKHN öncesi periferik kök hücre mobilizasyonunda mobilizasyon başarısını etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır. Bunlar daha önceki tedaviler, >60 yaş, trombositopeni, radyoterapi öyküsü ve daha önce lenalidomid maruziyeti olarak sayılabilir. Vücut kitle indeksi(VKI) veya obezite kök hücre mobilizasyon başarısı ile ilişkili bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da VKI ve obezitenin otolog periferik kök hücre mobilizasyonu ile ilişkisi incelenmiştir.

**Materyal Method:** 2018-2020 yılları arasında merkezimizde periferik kök hücre mobilizasyonu yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, aldıkları kemoterapi sayısı, radyoterapi maruziyetleri, mobilizasyon teknikleri (izole GCF ve kemomobilizasyon) gibi verileri kaydedilmiştir. VKI'ne göre hastalar 3 gruba ayrılmıştır. VKI 18-25 arası normal, 25-30 arası kilolu, >30 olanlar obez olarak kabul edilmiştir. Toplamda büyüme faktörü aldıkları(G-CSF) gün sayısı, toplama günü ölçülen CD34 düzeyleri, toplama günü ölçülen lökosit sayısı, trombosit ve nötrofil engraftman günleri ve mobilizasyon için yatış süreleri 3 gruba ayrılarak VKI'ne göre kıyaslanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya toplamda 84 hasta dahil edilmiştir. Bunların %46,4'ü (n=39) kadın, %53,6 (n=45) erkektir. Hastaların median yaş ortalaması 51,05±13,08 olarak bulunmuştur. Tanı dağılımına bakıldığında çalışmaya dahil edilen 40 hasta multipl miyelom tanılı, 11 hasta diffüz büyük B hücreli lenfoma(DBBHL), 8 hasta Hodgkin Lenfoma tanılı, 25 hasta ise diğer maligniteler grubuna dahil idi. Hastaların 23'ü(%27.3) kadar normal, 28'i(%34.5) kadar kilolu, 32'si(%38.2)kadar obez olarak bulundu. VKI'ne göre 3 gruba ayrılan hastalar mobilizasyon yeterliliği ve otolog nakildeki engraftman günlerine göre kıyaslanmıştır. VKI'ne göre 3 gruba ayrılan periferik kök hücre mobilizasyon hastalarının, VKI'lerine göre yetersiz mobilizasyon, mobilizasyon sırasında gerekli büyüme faktörü gün sayısı, toplama günü sayılan CD34 sayısı, mobilizasyon günü ölçülen lökosit sayısı, trombosit ve nötrofil engraftman günü ve mobilizasyon için yatış günü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

**Sonuç:** VKI'nin periferik kök hücre mobilizasyonu üzerine etkisinin sonuçları yapılan çalışmalarda oldukça heterojen ve belirsiz bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da periferik kök hücre mobilizasyonunda VKI faktörü mobilizasyon başarısına etkisiz olarak bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** mobilizasyon, vücut kitle indeksi, otolog kök hücre nakli

Tablo 1. Mobilizasyon başarısı, engraftman zamanı ve yatış süresinin VKI ile ilişkisi

		n	Ort±Ss	Min-Max (Median)	p
GSF Gün Sayısı	Normal	23	7,35±3,11	4-14 (6)	0,105
	Kilolu	28	5,97±2,41	3-12 (5)	
	Obez	31	5,72±1,82	3-11 (5)	
CD 34	Normal	23	50,04±39,79	9-200 (36)	0,288
	Kilolu	28	71,92±72,01	8,8-374 (52,5)	
	Obez	31	69,34±51,91	3-238 (62)	
Hücre Sayısı	Normal	23	9,09±4,56	4-27 (7,2)	0,212
	Kilolu	28	8,63±3,89	0,5-19 (7,75)	
	Obez	31	7,17±2,93	2-12 (7,1)	
PLT Engraftman	Normal	23	15,9±6,17	8-35 (13,5)	0,329
	Kilolu	28	14±4,48	10-30 (13)	
	Obez	31	13,32±3,03	8-25 (13)	
Nötrofil Engraftman	Normal	23	12,82±1,99	10-20 (12)	0,287
	Kilolu	28	12,08±1,28	10-15 (12)	
	Obez	31	12,13±1,84	9-19 (12)	
Mobilizasyon İçin Yatış Süresi	Normal	23	16,3±6,2	5-27 (17)	0,285
	Kilolu	28	16,32±7,57	5-42 (17)	
	Obez	31	15,32±5,04	5-29 (15)	

## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

## SS-05 Referans Numarası: 24

## COVID-19 PANDEMİSİNDE ALLOJENEİK HEMATOPOETİK HÜCRELERİN KRİYOPREZERVASYONU

Ekin Kırçalı<sup>1</sup>, Cemalettin Öztürk<sup>1</sup>, Hülya Yılmaz<sup>2</sup>, Yasin Yıldırım<sup>2</sup>, Güldane Cengiz Seval<sup>1</sup>, Sinem Civriz Bozdağ<sup>1</sup>, Selami Koçak Toprak<sup>1</sup>, Pervin Topçuoğlu<sup>1</sup>, Osman İlhan<sup>1</sup>, Meral Bektaş<sup>1</sup>, Günhan Gürman<sup>1</sup>, Meltem Kurt Yüksel<sup>1</sup><sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aferez Ünitesi

**Giriş ve Amaç:** Allojeneik kök hücre nakillerinde (AKHN) kök hücrenin kriyoprezervasyonu, canlı kök hücre sayısını azaltarak nakil başarısını etkileyeceği için önerilmemektedir [1]. COVID-19 pandemi sürecinde hasta, verici ve ürün güvenliğini sağlayabilmek için, uluslararası [2] ve ulusal [3] bilimsel dernekler tarafından öneriler sunulmuştur. Avrupa Kemik İliği Nakli Cemiyeti (EBMT) 8 Mart'ta yayımladığı önerilerinde, verici adayının toplum kökenli Covid-19 riski varsa, ürünün dondurularak saklanması ve böylece başarılı koleksiyon yapılana kadar hastanın hazırlık rejimine başlamaması önerilmiştir [2].

**Amaç:** Öneriler ışığında çevre kanından dondurularak yapılan AKHN sonuçlarının değerlendirilmesidir.

**Hastalar ve yöntem:** Pandemi döneminde (Mart 2020- Ocak 2021) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ürünü dondurulup AKHN yapılmış olan hastaların verileri geriye yönelik olarak toplanmıştır. Tüm analizler SPSS ver. 20.0 ile yapılmıştır.

**Sonuçlar:** Toplam 32 hastaya donmuş ürünle nakil yapılmış olup bu hastaların özelliklerinin dağılımı tablo 1'deki gibidir:

Merkezimizde AKHN hızı pandemiyle birlikte anlamlı şekilde azalmamıştır (11 ayda 33 adet periferik kök hücre nakli). Ötelenemeyecek nakiller pandemide özellikle anlam kazandığından nakillerin çoğu AML nedeniyle yapılmıştır. Kemik iliği "harvest"i yerine çoğu hastada çevre kanından elde edilen ürünle AKHN yapılmıştır. Ürünler en fazla 14 gün dondurulmuş olarak saklanmıştır. Hem akraba hem de akraba dışından alınan ürünler dondurulmuştur. Ürün dondurulduğu halde naklin gerçekleşmediği olmamıştır. 2 hasta +28. günden önce vefat ettiğinden onların verileri nakil sonuçları içine dahil edilememiştir.

Pandemiden önce sadece otolog ürünler dondurulup saklanırken pandemiyle birlikte allojenik ürünlerin de dondurulması maliyetleri artırmakla beraber anlamlı engraftman başarısızlığına sebep olmamış;



aksine nakil sürecinin daha kontrollü ve planlı devam etmesini sağlamıştır. Merkezimizde dondurulmuş ürünle nakil yapılan hastaların ortanca takip süresi 105 (18- 245) gün olup henüz kısa olduğundan, uzun süreli sağ kalım verileri bu aşamada verilmemiştir.

**Tartışma:** Bu çalışmanın sonuçlarına göre, pandemi önlemlerine uygun şekilde, AKHN' de dondurulmuş ürün kullanılması etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Kimi ülkeler ve merkezler kriyoprezervasyonu bırakmış olmakla beraber, olası yeni bir dalgalayla beraber bu önlemlerin tekrar geçerliliğini kazanacağı düşünülmektedir. Covid-19 pandemisiyle birlikte zaten aciliet arz etmeyen nakiller ötelenmiş olup, ötelenemeyecek nakillerde bu önlemlere uyularak naklin devam etmesi hayati önem arz edecektir.

**Anahtar kelimeler:** Covid-19, allojeneik hematopoetik kök hücre nakli, kök hücre kriyoprezervasyonu

#### Kaynaklar

1. Frey, N.V. and S.C. Goldstein, Cryopreservation of Allogeneic Stem Cell Products, in Allogeneic Stem Cell Transplantation. 2010, Springer. p. 427-439.
2. EBMT, CORONAVIRUS DISEASE COVID-19: Updated EBMT RECOMMENDATIONS (8th March 2020) 2020.
3. Türk Hematoloji Derneği Kök Hücre Nakli Bilimsel Alt Komitesi, <http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/THD%20KHN%20COVID-19%20Acil%20Durum%20Plan%C4%B1%20O%CC%88nerileri.pdf>. 2020.

**Tablo 1.** Hasta özellikleri

Yaş (ortanca)	40 (22- 72)
Erkek/ Kadın	20/ 12
Tanı	
AML	18 (% 56,2)
B-ALL	3 (% 9,5)
T-ALL	2 (% 6,3)
MDS- RAEB	4 (% 12,5)
Kronik nötrofilik lösemi	1 (% 3,1)
Langerhans hücreli histiositoz	1 (% 3,1)
Lenfoma	1 (% 3,1)
Bifenotipik lösemi	1 (% 3,1)
Atipik KML	1 (% 3,1)
Nakil öncesi durum	
Tam remisyon	12 (% 37,5)
ÖKH (+) remisyon	12 (% 37,5)
Kısmi yanıt	1 (% 3,1)
Aktif hastalık	7 (% 21,9)
HLA uyumu	
10/ 10	20 (% 62,5)
9/ 10	5 (% 15,6)
Haploidentik	7 (% 21,9)
Ürün viyabilitesi (%)	90 (85- 100)
Myeloablatif/ RIC- reduced toxicity	26/ 6
Ortanca ürün miktan (x10 <sup>9</sup> / kg)	6,36 (3,39- 8,25)
<small>AML: akut myeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, MDS: myelodisplastik sendrom, KML: kronik myeloid lösemi, ÖKH: ölçülebilir kalın hastalık</small>	

**Tablo 2.** Nakil sonuçları

Trombosit engraftman günü	
> 20.000/ mm <sup>3</sup>	+10 (9- 28)
> 50.000/ mm <sup>3</sup>	+16 (15- 35)
Nötrofil engraftman günü	
> 500/ mm <sup>3</sup>	+11 (9- 19)
> 1000/ mm <sup>3</sup>	+14 (13- 29)
Miyeloid/ T kimerizm	
Tam	28 (% 87,5)
< % 95	2 (% 6,2)
Birincil engraftman yetmezliği	3 (% 9,5)
İkincil engraftman yetmezliği	-
Birincil graft yetmezliği	-
İkincil graft yetmezliği	-
aGvHD	
Var	12 (% 37,5)
Yok	19 (% 59,4)
Değerlendirilemez	1 (% 3,1)
Febril nötropeni	15 (% 46,9)
Nakil sürecinde Covid-19 enfeksiyonu	3 (% 9,3)
Eksitus	8 (% 25)
<small>aGvHD: akut graft vs host hastalığı</small>	

## Hematopoetik Kök Hücreler

### SS-06

### Referans Numarası: 25

#### KAN GRUBU UYUŞUMSUZLUĞUNUN HAPLOİDENTİK TRANSPLANT SONUÇLARINA ETKİSİ VE KAN GRUBU DÖNÜŞÜM SÜRECİ

Melis Gökçöz<sup>1</sup>, Uğur Şahin<sup>2</sup>, Ayla Gökmen<sup>2</sup>, Ender Soydan<sup>2</sup>, Güldane Cengiz Seval<sup>1</sup>, Önder Arslan<sup>1</sup>, Muhit Özcan<sup>1</sup>, Pervin Topçuoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

<sup>2</sup>Ankara Medicana Hastanesi

**Giriş ve Amaç:** AHKN malign ve malign olmayan hematolojik hastalıkları şifa ile tedavi etme potansiyeli olan bir tedavi yöntemidir. AHKN tedavisinde en iyi sonuçlar HLA tam uyumlu kardeş vericilerden alınan kök hücreler ile yapılan nakillerle sağlanmaktadır. Ancak bir hastanın bir kardeşinin HLA tam uyumlu verici olma ihtimali %25'tir. Kaynakların taranması sonucu HLA tam uyumlu verici bulunamaz ise tekrar aile içi taramaya dönülür ve haploidentik vericiler taranır. HHKN nde verici seçimi için her ne kadar şart olmasa da ABO kan grubu uyumunu da vericinin tercih edilme nedenlerinden biridir. Bu çalışmada biz kan grubu uyumsuzluğunun HHKN üzerinde; alıcıda kan grubu dönüşüm sürecini, erken ve geç dönem hematolojik komplikasyonları, transplant kinetiklerini incelemeyi amaçladık.

**Hastalar-Metod:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı ve Ankara Medicana International Hastanesi Hematoloji Bölümü Kök Hücre Nakil Ünitelerinde 2012-2020 yılları arasında hematolojik bir hastalık nedeniyle haploidentik periferik kan kök hücre nakli yapılan hastaların 123'ü çalışmaya alındı. İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ve beraberinde tanımlayıcı istatistiklerden skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. Tüm verilerde en az bir grupta veriler normal dağılımadığından tüm testler non-parametrik yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca (minumum-maksimum) olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin fark analizi Mann Whitney-U testi ile ve birden fazla grup için Kruskall Wallis testi yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki-Kare Analizi ile yapıldı. Sağkalım analizi Kaplan Meier Survival Analizi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Tüm hastalar önce ABO uyum durumuna göre engraftman kinetikleri açısından değerlendirildiğinde; Nötrofil ve Trombosit engraftmanı açısından da istatistiksel farklılık yoktu. Eritrosit engraftmanları sadece Ankara Üniversitesi 44 Hematoloji Bilim Dalı verileri ile değerlendirildi. İstatistiksel fark yoktu. Akut ve Kronik GvHD insidansı açısından da istatistiksel farklılık yoktu. Saf eritroid aplazi açısından değerlendirildiğinde; ABO uyumlu grupta %5 (n=1), major uyumsuz grupta %14 (n=1), olarak saptandı. Gruplar arasında fark yoktu. Nüks, Nüks Olmayan Mortalite, Erken transplant ilişkili mortalite, Geç transplant ilişkili mortalite, Toplam ve Lösemisiz sağ kalım açısından da gruplar arasında fark yoktu. ABO uyumsuz grup sadece AÜTF Hematoloji Bilim Dalı'nda HHKN olan hasta grubunda değerlendirilebildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamadık.

**Tartışma ve Sonuç:** Bu çalışmada verici ve alıcı ABO uyumlu olan ve ABO uyumlu olmayan HHKN yapılan hastaların miyeloablatif ve non miyeloablatif hazırlık rejimlerinin de etkisi altında; engraftman kinetikleri, akut ve kronik GvHD, relaps, relaps olmayan mortalite, toplam sağ kalım ve lösemisiz sağ kalım üzerine olumsuz etkisi izlenmemiştir. Çalışmamızdaki sınırlı ve yaygın Kr. GVHD kendi arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmayacak durumda olduğu için yorum yapılamamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Haploidentik kök hücre nakli, ABO kan grubu

#### Kaynaklar

1. Jonathan Canaani, Bipin N Savani, Myriam Labopin, Xiao-jun Huang, Fabio Ciceri, William Arcese, Johanna Tischer, Yener Koc, Benedetto Bruno, Zafer Gülbas, Didier Blaise, Johan Maertens, Gerhard Ehninger, Mohamad Mohty, Arnon Nagler. Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Haematologica June 2017 102: 1066-1074
2. Jonathan Canaani, Bipin N Savani, Myriam Labopin, Xiao-jun Huang, Fabio Ciceri, William Arcese, Johanna Tischer, Yener Koc, Benedetto Bruno, 11 Zafer Gülbas, Didier Blaise, Johan Maertens, Gerhard Ehninger, Mohamad Mohty and Arnon Nagler. Haematologica 2017 Volume 102(6):1066-1074 Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT



## ■ Multipl Myelom

SS-07

Referans Numarası: 30

## OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA RENAL YETMEZLİK İLE MELFELAN TOKSİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Fazıl Çağrı Hunutlu<sup>1</sup>, Fahir Özkalmeleş<sup>2</sup><sup>1</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları A.b.d.; Bursa Karacabey Devlet Hastanesi<sup>2</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji B.d

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN), 65 yaş altı multipl myelom (MM) tanılı hastalar ve relaps/refrakter lenfoma tanılı hastalarda uygulanan standart tedavi yöntemlerinin başında gelmektedir. Özellikle MM tanılı hastalarda hastalığın önemli bir komorbiditesi olan renal yetmezlik, tedavi seçimlerini önemli ölçüde etkilemektedir. 107 MM, 31 lenfoma tanılı toplam 138 hastadan oluşan bu çalışmanın amacı, renal yetmezliği olup OHKHN planlanan hastalardaki nakil hazırlık rejiminde kullanılan melfelan kemoterapisinin bu hasta grubu üzerindeki etkinliğini ve yan etki profilini retrospektif olarak ortaya koymaktır.

Çalışmaya Ocak 2010- Ocak 2019 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde OHKHN uygulanan 18 yaşından büyük 138 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları, kemik iliği nakil epikrizleri ve hastane bilgi işlem sistemi kullanılarak retrospektif olarak tarandı. Hastaların primer tanıları, nakil öncesinde alınan tedaviler, renal fonksiyonları, kök hücre toplama rejimleri, nakil hazırlık rejimleri, nakil sırasında gelişen komplikasyonlar, engraftman süreleri, nüks durumları ve toplam yaşam süreleri incelendi.

Hastalar GFR düzeyine göre iki gruba ayrıldı (GFR<60, GFR≥ 60). Her iki grupta da erkek cinsiyet ağırlıktayken düşük GFR'li grupta medyan yaş 58, normal GFR düzeyine sahip olan grupta medyan yaş 55 olarak saptandı. Toplam 138 hastanın 107'si MM, 31'i lenfoma tanılı olup, primer tanıya göre iki GFR düzeyi arasında fark saptanmadı. MM tanılı hastalarda lenalidomid kullanımı düşük GFR grubunda daha yüksek oranda saptandı (p:0,041). Kök hücre toplama rejimi açısından iki grup arasında fark saptanmazken melfelan 140mg/m<sup>2</sup> dozunun düşük GFR'li grupta nakil hazırlık rejimi olarak daha fazla tercih edildiği saptandı (p<0,001). MM tanılı hastalar arasında melfelan kemoterapisinin yan etkileri değerlendirildiğinde mukozit görülme sıklığı ve şiddeti düşük GFR'ye sahip hasta grubunda daha yüksek oranda saptandı (p:0,016). Medyan nötrofil ve trombosit>20.000/mm<sup>3</sup> engraftman süreleri arasında iki grup arasında fark saptanmazken, trombosit>50.000/mm<sup>3</sup> engraftman süresi düşük GFR'ye sahip grupta daha uzun olarak saptandı. Nakil hazırlığında kullanılan melfelan dozuna göre yapılan karşılaştırma sonucunda her iki grup arasında yan etki, hastalısız sağkalım ve genel sağkalım açısından fark saptanmadı. MM tanılı hastalar arasında GFR düzeyine göre yapılan yaşam analizlerinde hastalısız sağkalım ve genel sağkalım açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

Sonuç olarak melfelan kemoterapisi renal yetmezliği olan hastalarda OHKHN için güvenle kullanılabilir etkin bir tedavi rejimidir. Melfelan 140mg/m<sup>2</sup> ve 200mg/m<sup>2</sup> dozları arasında yan etki ve yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Otolog hematopoetik kök hücre nakli, melfelan, renal yetmezlik, multipl myelom

**Kaynaklar**

Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1.02.; 2016.

St Bernard R, Chodirker L, Masih-Khan E, et al. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. Bone Marrow Transplant. 2015;50(1):95-99.

Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, et al. Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> or 200 mg/m<sup>2</sup> for autologous transplantation in myeloma: Results from the collaboration to collect autologous transplant outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT chronic malignancies working party. Haematologica. 2018;103(3):514-521.Carlson K. Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> with blood stem cell support as first-line myeloma therapy: Impact of glomerular filtration rate on engraftment, transplantation-related toxicity and survival. Bone Marrow Transplant. 2005;35(10):985-990.

Tamaki M, Nakasone H, Gomyo A, et al. Lower glomerular filtration rate predicts increased hepatic and mucosal toxicity in myeloma patients treated with high-dose melphalan. Int J Hematol. 2018;108(4):423-431.

Augeul-Meunier K, Chretien ML, Stoppa AM, et al. Extending autologous transplantation as first line therapy in multiple myeloma patients with severe renal impairment: A retrospective study by the SFGM-TC. Bone Marrow Transplant. 2018;53(6):749-755.

**Tablo 1.** eGFR düzeyine göre hasta karakteristikleri

	eGFR<60	eGFR≥ 60	p-değeri
Yaş (Yıl)	58 (49:70)	55 (20:71)	0,040
ISS Evre 1	5 (%27,8)	28 (%31,80)	0,038
ISS Evre 2	2 (%11,10)	32 (%36,40)	0,038
ISS Evre 3	11 (%61,10)	28 (%31,80)	0,038
Lenalidomid Bazlı Rejim	10 (%47,60)	30 (%25,60)	0,041
Bortezomib Bazlı Rejim	18 (%85,70)	85 (%72,60)	0,205
Nakil Hazırlık Rejimi Melfelan 200mg/m <sup>2</sup>	10 (%10,40)	86 (%89,60)	<0,001
Nakil Hazırlık Rejimi Melfelan 140mg/m <sup>2</sup>	8 (%72,70)	3 (%27,30)	<0,001
Serum Kreatinin Düzeyi	1,60 (1,2:8)	0,70 (0,5:1,2)	<0,001
Hd İhtiyacı	2 (%9,50)	0	0,022
EF<50	1 (%4,80)	3 (%2,6)	0,022
EF≥50	20 (%95,20)	87 (%97,40)	0,487

**Tablo 2.** MM hastalarında nakil sırasında gelişen komplikasyonların ve engraftman sürelerinin gfr düzeyine göre değerlendirilmesi

	eGFR<60 (n=18)	eGFR≥ 60 (n=89)	p-değeri
Nakilde Renal Yetmezlik var Hd İhtiyacı yok	7 (%38,90)	18 (%20,20)	0,132
Nakilde Renal Yetmezlik var Hd İhtiyacı var	1 (%5,60)	3 (%3,40)	0,132
Nakilde Renal Yetmezlik yok	10 (%55,60)	68 (%76,40)	0,132
Transaminaz Yüksekliği	0	11 (%12,40)	0,205
Serum Bilirubin Yüksekliği	2 (%11,10)	13 (%14,60)	>0,99
Grade 1-2 Mukozit	10 (%55,60)	47 (%52,80)	0,016
Grade 3-4 Mukozit	5 (%27,80)	5 (%5,60)	0,016
Mukozit Yok	3 (%16,60)	37 (%41,60)	0,016
Grade 1-2 Diare	5 (%27,80)	40 (%44,90)	0,297
Grade 3-4 Diare	13 (%72,20)	45 (%50,60)	0,297
Diare yok	0	4 (%4,50)	0,297
Fen Atağı	16 (%88,90)	86 (%96,60)	0,196
Septik Şok	1 (%5,60)	3 (%3,40)	0,527
Nötrofil Engraftmanı (Gün)	11 (9:14)	11 (8:40)	0,002
Trombosit 20bin Engraftmanı (Gün)	14 (10:33)	12 (8:54)	0,117
Trombosit 50bin Engraftmanı (Gün)	21 (14:39)	17 (10:90)	0,006

**Tablo 3.** MM tanılı hastalarda melfelan dozuna göre yan etki ve engraftman sürelerinin karşılaştırılması

	Melfelan 140 mg/ m <sup>2</sup> (n=11)	Melfelan 200 mg/ m <sup>2</sup> (n=96)	p-değeri
Transaminaz Yüksekliği	1(%9,10)	10(%10,40)	>0,99
Serum Bilirubin Yüksekliği	2(%18,20)	13(%13,50)	0,651
Grade 1-2 Mukozit	6(%54,50)	51(%53,10)	>0,99
Grade 3-4 Mukozit	1(%9,10)	9(%9,40)	>0,99
Mukozit Yok	4(%36,40)	36(%37,50)	>0,99
Grade 1-2 Diare	7(%63,60)	38(%39,60)	0,337
Grade 3-4 Diare	4(%36,40)	54(%56,30)	0,337
Diare Yok	0	4(%4,20)	0,337
Nötrofil engraftmanı (Gün)	11(10:12)	11(8:40)	0,322
Trombosit 20 bin engraftmanı (Gün)	13(11:28)	12,50(8:54)	0,297
Trombosit 50 bin engraftmanı (Gün)	21(14:35)	17(10:90)	0,065

**Tablo 4.** GFR düzeyi, nakil hazırlık rejiminde kullanılan melfelan dozunun mm tanılı hastalarda hastalısız sağkalım üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi

	Risk altındaki hasta Sayısı (%)	Nüks Sayısı (%)	Hastalısız Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri
Melfelan 140 mg/m <sup>2</sup>	11(%10,28)	4(%36,36)	39±8,42	0,882
Melfelan 200 mg/m <sup>2</sup>	96(%89,72)	44(%45,83)	54,38±6,76	0,882
eGFR<60	18(%16,82)	5(%27,77)	42,87±6,33	0,331
eGFR≥60	89(%83,18)	43(%48,31)	53,95±6,90	0,331

**Tablo 5.** GFR düzeyi, nakil hazırlık rejiminde kullanılan melfelan dozunun mm tanılı hastalarda genel yaşam süresi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi

	Risk altındaki hasta Sayısı (%)	Ex Sayısı (%)	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri
Melfelan 140 mg/m <sup>2</sup>	11(%10,28)	2(%18,18)	68,47±3,98	0,665
Melfelan 200 mg/m <sup>2</sup>	96(%89,72)	26(%27,08)	124,43±11,27	0,665
eGFR<60	18(%16,82)	2(%11,11)	81,03±7,49	0,387
eGFR≥60	89(%83,18)	26(%29,21)	121,11±11,59	0,387

## ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-08

Referans Numarası: 33

**ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİ TAKİBEN BK VİRÜS HEMORAJİK SİSTITİ: İNSİDANS, RİSK FAKTÖRLERİ VE MORTALİTE**Hüseyin Saffet Beköz<sup>1</sup>, Berrin Balık Aydın<sup>1</sup>, Yaşa Gül Mutlu<sup>1</sup>, Güneş Dorukhan Çavuşoğlu<sup>2</sup>, Elif Ertaş<sup>3</sup>, Fatma Deniz Sargın<sup>1</sup><sup>1</sup>Istanbul Medipol Üniversitesi, Hematoloji B.d.<sup>2</sup>Istanbul Medipol Üniversitesi, İç Hastalıkları A.b.d.<sup>3</sup>Mersin Üniversitesi, Medices Aek

**Giriş:** BK virüse bağlı hemorajik sistit (BKV-HS), allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonundan (allo-HKN) [1] sonra asemptomatik virüri ile şiddetli hemorajik sistite (HS) kadar değişen belirtilerle ilişkili yaygın ve önemli bir komplikasyondur [2].BKV-HS, HKN alıcılarının %5 ila %68'inde görülür [3,4] ve hastaneye yatış, böbrek disfonksiyonu [5,6] ve artmış mortalitenin [7,8] bir sonucu olabilir.Bu çalışmanın amacı, BKV-HS gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini belirlemek ve BKV-HS'nin total sağkalım, nakil ilişkili mortalite ve allo-HKN sonrası nüks riskindeki etkisini değerlendirmektir.

**Materyaller ve Metod:** Mayıs 2014 ile Eylül 2020 tarihleri arasında merkezimizde yapılan tüm allojenik nakiller çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak BK virus enfeksiyonu gelişen tüm hastaların tanıları, verici tipleri, kök hücre Kaynakları, mortalite / 100. Gün mortaliteleri, hazırlama rejimleri, ATG kullanımı, CMV reaktivasyonu, hemorajik sistit varlığı, BK virus enfeksiyonu tedavisi, steroid alıp almadığı ve dozları, nötrofil ve trombosit engraftman günleri ve BK virus titresi bilgileri dosya kayıtlarından ve hastane bilgi sisteminden edinildi. Bu çalışma ile allojenik hematopoietik kök hücre naklini takiben BK virüsü ile ilişkili hemorajik sistit insidansı, risk faktörleri ve mortalite incelendi.

**Bulgular:** Toplamda 155 hastaya allojenik nakil yapıldı. Bunların 10'u kadın (%25) 30'u erkek (%75) olmak üzere 40 hastada BK virus enfeksiyonu gelişti. 8'inde (%20) kemik iliği kaynaklı kök hücre, 32'sinde (%80) periferik kan kaynaklı kök hücre kullanıldı. Medyan yaş 34 (19-67), medyan CD 34 düzeyi 7,5x10<sup>6</sup> (1,3-17x10<sup>6</sup>), medyan nötrofil engraftmanı 15(11-35), medyan trombosit engraftmanı 17 (7-64), medyan BK virus titresi 1x10<sup>9</sup>, medyan hemorajik sistit gelişme günü 30(2-189) idi. BK virus gelişen 21 (%52,5) hasta MSD, 11(%27,5) hasta MUD, 8 (%20) hasta haploidentik allojenik kök hücre nakilli idi. BK virus enfeksiyonu gelişen 27 (%67,5) hastada miyeloablative, 13(%32,5) hastada RIC kemoterapi rejimi ile nakil yapılmıştı. GVHD profilaksisi olarak 35 hasta (%80) siklosporin a ve metotrexat, 8 hasta (%20) post siklofosfamid almıştı. Hastaların 25'inde (%62,5) hazırlama rejimi ATG ile yapılmıştı, kalan 15 hastada (%37,5) ATG kullanılmadı. 28 hasta steroid almıştı, bunlardan 20'si (%71,5) 1 mg/kg'dan, 6'sı (%21,4) 2 mg/kg'dan, 2'si (%7,1) 0,5 mg/kg'dan almıştı. 28 hastada (%70) eşlik eden CMV reaktivasyonu görüldü. Hastaların 29'unda (%72,5) GVHD gelişmişti; 4 hastada grade 1 (%13,8), 10 hastada grade 2 (%34,5), 3 hastada grade 3 (%10,3), 12 hastada grade 4 (%41,4) GVHD mevcuttu. Hemorajik sistit düzeyi açısından hastalar grade 1 – mikroskopik hematüri 16 hasta (%40),grade 2 makroskopik hematüri 13 hasta (%32,5),grade 3 makroskopik hematüri ve küçük pıhtı 6 hasta (%15),grade 4 makroskopik hematüri ve gross pıhtı 5 hasta (%12,5) olarak gruplara ayrıldı.32 hasta (%80) BK viremisi nedeniyle tedavi alırken, 8 hasta (%20) tedavi almadı. BK viremisi gelişen hiçbir hastada cidofovir ihtiyacı olmadı; 28 hasta (%70) hidrasyon, 4 hasta (%10) irrigasyon tedavisi, 16 hasta (%40) ciprofloksasin tedavisi almıştı. 4 (%10) hasta ilk yüz günde ex olmuştu ve yüzüncü gün mortalite açısından BK virus gelişenlerde anlamlı bir artış görülmedi. GVHD grade'i ile ve 100. Gün mortalite ile hemorajik sistit gelişimi arasında anlamlı ilişki yoktu.(p değeri 0,15 ve p değeri 0,48) Total sağkalıma bakıldığında hastaların 20'si hayatta (%50), 20'si ex olmuştu. Kontrol grubunu da dahil ettiğimiz çalışmamız devam etmektedir.

**Sonuç:** BKV hastalığı HSCT sonrası önemli ve uzun süreli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.HSCT sonrası BKV hastalığı ve profilaksiyi ve tedaviyi daha iyi tanımlamak için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** BK viremi, allojenik kök hücre nakli, hemorajik sistit

## Kaynaklar

- Dropulic LK, Jones RJ. Kan ve ilik nakli alıcılarında Polyomavirüs BK enfeksiyonu. Kemik iliği nakli. 2008; 41: 1118.
- Repleog MD, Storch GA, Clifford DB. Bk virüsü: klinik bir inceleme. Clin Infect Dis. 2001; 33: 191-202.
- Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK kemik iliği nakli alıcılarında hemorajik sistitli virüsü. N Engl J Med. 1986; 315: 230-234.
- Bedi A, Miller CB, Hanson JL, vd. BK virüsünün kemik iliğini takiben hemorajik sistite karşı profilaksi başarısızlığı ile ilişkisi transplantasyon. J Clin Oncol. 1995; 13: 1103-1109.
- Lekakis LJ, Macrinici V, Baraboutis IG, et al. Allojenik kök hücre transplantasyonundan sonra BK virüsü nefropatisi: Bir olgu sunumu ve literatür incelemesi Am J Hematol. 2009; 84: 243-246.
- Limaye AP, Smith KD, Cook L, vd. Renal olmayan transplant alıcılarının doğal böbreklerinde poliomyovirüs nefropatisi. J Transplant duyuyorum. 2005; 5: 614-620.
- Dalianis T, Ljungman P. Tam miyeloablative koşullandırma ve ilgisiz HLA uyumsuz donör, BK virüsü pozitif riskini artırır allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda hemorajik sistit. Anticancer Res. 2011; 31: 939-944.
- Dropulic LK, Jones RJ. Kan ve ilik nakli alıcılarında Polyomavirüs BK enfeksiyonu. Kemik iliği nakli. 2008; 41: 11-18.

Tablo 1. 100. gün mortalite, GVHD ve HS Özelliklerinin Değerlendirilmesi (n=40)

100. gün	EX+ (n=4) x̄±SD	EX- (n=36) x̄±SD	p value
HS	25,25±15,58	39,75±25,43	0,48*
GVHD	Grade 1-2 (n=14) x̄±SD	Grade 3-4 (n=16) x̄±SD	
HS	26,64±12,28	43,81±42,05	0,15*

\*Student testi

## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

## SS-09 Referans Numarası: 34

## 9/10-10/10 HLA DOKU UYUMLU AKRABA DIŞI DONÖRDEN KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SIKLOFOSFAMİD TEMELLİ GVHH PROFİLAKSİSİ

Murat Yıldırım<sup>1</sup>, Selim Sayın<sup>1</sup>, Melda Özkan<sup>1</sup>, Esra Yılmaz<sup>2</sup>, Ferit Avcu<sup>3</sup>, Ali Uğur Ural<sup>4</sup>, Meltem Ayılı<sup>1</sup><sup>1</sup>Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği Ve Erişkin Kit Merkezi<sup>2</sup>Gülhane Tıp Fakültesi Tıp Bilimi Bld<sup>3</sup>Memorial Ankara Hastanesi, Hematoloji Kliniği Ve Erişkin Kit Merkezi<sup>4</sup>Bayındır Söğütözü Hastanesi, Hematoloji Kliniği Ve Erişkin Kit Merkezi

**Giriş:** Akkraba dışı donörden allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) sonrası greft versus-host hastalığı (GVHH) için ideal profilaksi rejimi halen tam olarak belirlenememiştir. Bu olgularda GVHH için uygulanan anti-timosit globülin (ATG), kalsinörin inhibitörleri, metotretsat, mikofenolatmofetil (MMF), nakil sonrası siklofosfamid (PTCy) ve kombinasyonları ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalar çok sınırlıdır. Geçmişte sıklıkla ATG ve kombinasyonları kullanılması rağmen, son yıllara PTCy ilgili olumlu gelişmeler nedeniyle kullanımı artmaktadır.

**Materyal Metod:** Çalışmaya 3 merkezden 2015-2020 yılları arasında 9/10-10/10 HLA doku uyumlu akraba dışı donörden allo-HKHN yapılan ve nakil sonrası GVHH profilaksisinde siklofosfamid+tacrolimus+metotretsat ya da siklofosfamid+siklosporin kullanılan hastalar retrospektif tarandı.

**Sonuçlar:** Çalışmaya 25 erkek, 16 kadın toplam 41 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaş 40,8 olan (21-67) olup, 23'ü AML, 11'ü ALL, 3'ü Non Hodgkin Lenfoma, 2'si MDS, 1'i bifenotipik lösemi ve 1'i Hodgkin Lenfoma'dır. HLA doku uyumu hastaların 42'sinde 9/10, 9'unda 10/10'du. Hastalara myeloablative tedavi olarak 35'üne TBI (800-1200cGy) +Flu (30mg/m<sup>2</sup>x5), 5'ine Cy (60mg/kgx2)+TBI (1200cGy), 1'ine Treosulfan (10 gr/m<sup>2</sup>x3)+Flu (40mg/m<sup>2</sup>x4) verilmiştir. 27 hastada Tacrolimus (-3. günden itibaren) + MTX (+1,+3,+6.gün) ile birlikte PTCy (nakil 72. ve 96. saatte), 13 hastada siklosporin (+3. Günden itibaren) ile birlikte PTCy (nakil 72. ve 96.

saatte), 1 hastada siklosporin (+5. Günden itibaren) + mikofenolat mofetil (+5. Günden itibaren) ile birlikte PTCy (nakil 72. ve 96. saatte) uygulanmıştır. Hastalarda ortalama 18. Gün nötrofil (11-31) ve 22. gün trombosit (9-48) engraftmanı gözlenmiştir. Akut GVHH Grade I-II %26,8 ve Grade III-IV %4,9 ve kronik GVHH %12,2 oranlarında gözlenmiştir. Nakil sonrası mortalite oranları; 30. gün %4,9; 100. gün %12,2; 180. Gün %25,7 ve 1.yıl %34,3 dir. Nakil ilişkili mortalite %2,4 olup, nüks ilişkili mortalite %21,9 ve nüks ilişkili olmayan mortalite oranı %31,7'dür. Olgularımız ATG uygulanan akraba dışı allo-HKHN olguları literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında; akut GVHH Grade I-II (%26,8 ve %45), Grade III-IV (4,9 ve %27), Kronik GVHH (%12,2 ve %65) oranları belirgin düşüktür. Nüks ilişkili ve nüks ilişkili olmayan mortalite oranları çoğu literatürde anlamlı düşük olup bir yıllık sağkalım oranları ATG li olgulara göre daha yüksektir.

Sonuç olarak akraba dışı donörden allo-HKHN sonrası PTCy içeren GVHH profilaksi, daha güvenli olup etkili bir GVHH profilaksisi olduğunu göstermektedir

**Anahtar kelimeler:** GVHH profilaksisi, Akkraba dışı donör, Nakil sonrası siklofosfamid

## ■ Hematopoetik Kök Hücreler

## SS-10 Referans Numarası: 36

## GREFTTE TOPLAM ÇEKİRDEKLİ HÜCRE DOZU, PEDIATRİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE SAĞKALIM İÇİN DAHA İYİ BİR PROGNOSTİK FAKTÖRDÜR

Serhan Küpeli<sup>1</sup>, Gül İnan<sup>1</sup>, Ayşe Özkan<sup>1</sup>, Gülay Sezgin<sup>1</sup>, İbrahim Bayram<sup>1</sup>, Atıla Tanyeli<sup>1</sup><sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatric Onkoloji Bld Ve Pediatric Kit Ünitesi

**Giriş:** Greft kompozisyonunun, transplant ile ilgili sonuçlar üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların çoğu, CD34+ hücre dozunun etkisine odaklanmış ve tartışmalı sonuçlar bildirmiştir. Bu çalışmanın amacı, toplam çekirdekli hücre (TÇH), toplam mononükleer hücre (TMH), CD3+ ve CD34+ hücre dozlarının, allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan çocukların sonuçları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

**Metod:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Nakil Merkezi'nde 2010-2020 yılları arasında malign hemato-onkolojik hastalıklar veya malign olmayan hastalıklar nedeniyle allojenik HKHN uygulanan çocuk ve ergenler çalışmaya alındı.

**Bulgular:** HLA doku grubu uygun akraba veya akraba olmayan donörlerden allojenik HKHN yapılan 212 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm gruplarda, daha yüksek TMC dozları, daha yüksek 5 yıllık olaysız sağkalım ile ilişkili idi (%67,7'ye karşı %44,7) (log-rank p = 0,027). Kemik iliği nakli yapılan hastaların genel sağkalımı ve olaysız sağkalımı TMH dozlarına göre önemli ölçüde farklılık gösterdi (sırasıyla log-rank p = 0,041 ve 0,027). Genel sağkalım için çok değişkenli analiz, TMH için 0,038'lik bir p değeri elde edildi, Exp (B) = 1,939 (%95 CI, 1,038-3,621). Olaysız sağkalım için yapılan çok değişkenli analizde ise TMH için 0,025'lik bir p değeri elde edildi, Exp (B) = 1,992 (%95 CI, 1,088-3,647). CD34+, CD3+, TÇH, TMH dozları ile nötrofil veya trombosit engraftmanı arasında ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Verilerimiz, TMH dozunun, pediatik allojenik HKHN sonuçları için CD34+, CD3+ veya TÇH dozlarından daha iyi bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir. TMH'de, hücre alt kümelerini ve diğer bileşenleri analiz eden daha kapsamlı çalışmalar ile bu gözlemlenen sağkalım avantajına eşlik eden faktörler ortaya çıkarılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Allojenik HKHN, greft hücre dozları, sağkalım, engraftman, çocukluk çağı.

Tablo 1. Hasta ve donörlerin özellikleri	
Hasta sayısı	212
Alıcıların ortanca yıl (aralık)	7 yıl (1-18 yıl)
Alıcıların cinsiyeti (E/K)	133/79
Donörlerin ortanca yıl (aralık)	15 yıl (2-52 yıl)
Donörlerin cinsiyeti (E/K)	111/101
Tanı	N (%)
Talasemi major	70 (33)
Fankoni aplastik anemisi	29 (13,8)
İmmün yetmezlikler	27 (12,7)
Akut lenfoblastik lösemi	26 (12,3)
Akut myeloid lösemi	15 (7,1)
Aplastik anemi	12 (5,7)
Myelodisplastik sendrom	8 (3,8)
Hodgkin dışı lenfoma	6 (2,8)
Orak hücre anemisi	5 (2,4)
Hemofagositik sendrom	4 (1,9)
Hodgkin lenfoma	2 (0,9)
Osteopetrosis	2 (0,9)
Mukopolisakkaridoz	2 (0,9)
Langerhans hücreli histiositoz	1 (0,45)
Nöroblastom	1 (0,45)
Jüvenil myelomonositik lösemi	1 (0,45)
Adrenolökodistrofi	1 (0,45)
Donör tipi	N (%)
Uyumlu kardeş	139 (65,5)
Uyumlu akraba	26 (12,3)
Uyumlu akraba dışı	47 (22,2)
Hücrel greft içeriği	Ortanca (aralık)
CD34+ hücre	5,1 (0,3-12,9) x 10 <sup>6</sup> /kg
CD3+ hücre	6,7 (0,28-28,3) x 10 <sup>6</sup> /kg
Total çekirdekli hücre	2,5 (0,53-11,0) x 10 <sup>6</sup> /kg
Total mononükleer hücre	1,3 (0,07-17,5) x 10 <sup>6</sup> /kg

### ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

## SS-11 Referans Numarası: 39

### NAKİL SONRASI SİKLOFOSFAMİD KULLANIMININ 9/10 UYUM İLE YAPILAN NAKİLLERDE GRAFT VS HOST HASTALIGINI ÖNLEMENE ETKİSİ

Başak Adaklı Aksoy<sup>1</sup>, Selime Aydoğdu<sup>1</sup>, Gizem Zengin<sup>1</sup>, Özlem Başoğlu Öner<sup>1</sup>, Tunç Fişgin<sup>1</sup>, Ceyhan Bozkurt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi

<sup>2</sup>İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bölümü

Kök hücre naklinde son yirmi yılda kat edilen onca mesafeye rağmen graft versus host hastalığı (GVHH) halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu riski azaltmaya yönelik girişimlerin en çok uygulama bulanlarından bir tanesi kök hücre infüzyonu sonrası siklofosfamid kullanımıdır. Siklofosfamidin buradaki kullanım amacı nakil sonrası proliferen olan allo-reaktif T hücre popülasyonunun redüksiyonudur ve nakil öncesi yapılan T hücre deplezyonundan teknik ve maliyet olarak uygulanabilirliği fazladır.

Özellikle tam uyumlu akraba veya akraba dışı vericisi olmayan maligniteli hastalara uygulanan haploidentik nakillerdeki GVHH riskini azaltmak amacıyla kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi'nde Haziran 2017 ile Eylül 2020 yılları arasında bir allel uyumsuz akraba dışı vericiden kök hücre nakli yapılan hematolojik malignite ve primer immün yetmezlik tanılı toplam 60 hastada GVHD gelişme oranları incelenmiştir. Bu hastaların 25'i GVHH profilaksisi amacıyla nakil sonrası 3 ve 4. Günlerde 50 mg/kg/gün dozundan siklofosfamid almış olup 35 hastada ise GVHH profilaksisi olarak siklosporin, metotreksat ve seçilmiş vakalarda takrolimus, MMF kombinasyonları kullanılmıştır. Kök hücre nakli sonrası siklofosfamid alan 25 hastanın 6'sında(%24) akut GVHH gelişmiş olup siklofosfamid almayan 35 hastanın ise 16'sinde(%45) GVHH görülmüştür. 60 hastanın toplam 4'ünde Kronik GVHH gelişmiş olup bu hastaların bir tanesi nakil sonrası siklofosfamid almışken üç tanesi almamıştır.

Sonuç olarak erişkin hastalarda son yıllarda sadece sadece haploidentik nakiller için değil tam ve iyi uyumlu kök hücre nakillerinde GVHH profilaksisinin özellikle kronik GVHH riskini azalttığına yönelik yayınlar bulunmaktadır. Ruggieri ve arkadaşlarının EBMT çalışma grubu adına yayınladığı 2018 tarihli erişkin çalışmasında ikili immunsupresif tedavinin yanına nakil sonrası siklofosfamid kullanımının eklenmesinin GVHH riskini azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir. Bu alanda pediatrik çalışma eksikliği mevcut olup çalışmamızda hem siklofosfamid etkin bulunmuş hem de homojen bir hasta grubunda nakil sonrası siklofosfamidin etkinliği diğer immunsupresif tedavilerle karşılaştırılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Graft vs Host Disease, Cyclophosphamide

#### Kaynaklar

Ruggieri A, Labopin M, Bacigalupo A et al. Post-transplant Cyclophosphamide for Graft vs Host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT. Journal of hematology&oncology(2018)11:40

### ■ Enfeksiyöz Komplikasyonlar

## SS-12 Referans Numarası: 40

### AKRABA DIŞI DONÖRDEN KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SİKLOFOSFAMİD UYGULAMASI VE ENFEKSİYONLAR: ÇOK MERKEZ NEDYİMİ

Selim Sayın<sup>1</sup>, Murat Yıldırım<sup>1</sup>, Bilge Uğur<sup>1</sup>, Elif Yılmaz<sup>2</sup>, Ferit Avcu<sup>3</sup>, Ali Uğur Ural<sup>4</sup>, Meltem Aylı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği Ve Erişkin Kit Merkezi

<sup>2</sup>Gülhane Tıp Fakültesi Tıp Bilimi Bd.

<sup>3</sup>Memorial Ankara Hastanesi, Hematoloji Kliniği Ve Erişkin Kit Merkezi

<sup>4</sup>Bayındır Sögütözü Hastanesi, Hematoloji Kliniği Ve Erişkin Kit Merkezi

**Giriş:** Graft versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisi olarak hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) sonrası siklofosfamid (PT-Cy) uygulaması ile enfeksiyonların insidansı ve sonuçları hakkında halen net bilgi yoktur. Bu çalışmanın amacı allo-HKHN sonrası PT-Cy uygulaması ile aşılama öncesi bakteriyel ve viral enfeksiyonların (Sitomegalovirüs (CMV), Herpes virus ve BK-poliomavirüs hemorajik-sistit) sıklığının, enfeksiyonla ilişkili mortaliteyi ve varsa prediktif faktörleri ortaya koymaktır.

**Materyal Metod:** Çalışmaya 3 merkezden 2015-2020 yılları arasında 9/10- 10/10 HLA doku uyumlu akraba dışı donörden allo-HKHN yapılan ve nakil sonrası GVHH profilaksisinde siklofosfamid uygulanan hastalar retrospektif tarandı. Hastaların nakil sonrası ilk 100 günde gelişen enfeksiyonları kaydedildi.

**Sonuçlar:** Çalışmaya 25 erkek, 16 kadın toplam 41 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaş 40,8 olan (21-67) olup, 23'ü AML, 11'i ALL, 3'ü Non Hodgkin Lenfoma, 2'si MDS, 1'i bifenotipik lösemi ve 1'i Hodgkin Lenfoma'dır. HLA doku uyumu hastaların 32'sinde 9/10, 9'unda 10/10'du. Hastalara tamamına myeloablative hazırlama rejimlerinden biri (TBI (800-1200cGy)+Flu (30mg/m<sup>2</sup>x5), Cy (60mg/kgx2)+TBI (1200cGy), Treosulfan (10 gr/m<sup>2</sup>x3)+Flu (40mg/m<sup>2</sup>x4)) verilmiş olup GVHH profilaksisinde kalsinörin inhibitörleri ± metotreksat±mikofenolat mofetil



ile kombine olarak nakili takiben 72. Ve 96. saatte PTCy uygulanmıştır. Hastaların tamamına nakil hazırlık rejimi ile birlikte levofloksasin, valasiklovir, flukonazol ve trimetoprim-sulfametoksazol ampiririk olarak verilmiştir. Nakil sürecinde hastaların tamamında en az bir febril nötrojeni (FEN) atağı gelişmiştir. Hastaların %22'sinde birden fazla FEN atağı gelişmiştir. 1 hasta nakil sonrası +9. Günde septik şok nedeniyle eks olmuştur. Ortalama 19 aylık bir takip süresinden sonra, tedavi gerektiren CMV enfeksiyonunun ilk 100 günde insidansı %36.6 ve 1 yılda %41.5 idi. 1 hasta dışında tüm hastalarda nakil öncesi CMVIGG pozitif'di. Donör/hasta CMVIGG (+/+) hastaların %50'sinde (15/15) CMV reaktivasyonu gözlenirken, Donör/hasta CMVIGG (-/+)-hastaların %30'unda (3/7) CMV reaktivasyonu saptandı. Bu hastalardan yalnızca biri birden fazla reaktivasyon nedeniyle antiviral tedavi almıştır. Toplam 4 hastada CMV'ye bağlı pnömoni gelişmiş ve 3'ü eks olmuştur. Poliomavirüs virüs ile ilişkili sistit oranı %7.3 (3/41) idi. Nakilden sonraki ilk bir yılda invaziv mantar enfeksiyonu yalnızca 4 hastada (%9.8), herpes virüs enfeksiyonu ise 1 hastada meydana geldi. 3 hasta anti HBcIg pozitifliği nedeniyle tenofovir-entekavir tedavisi aldı ve HBV reaktivasyonu hiçbir hastada saptanmadı.

Sonuç olarak akraba dışı donörden allo-HKHN sonrası PTCy içeren GvHH profilaksi, sonrasında bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyon açısından artmış bir risk bulunmayıp güvenle kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** akraba dışı donör, enfeksiyon, GVHH profilaksisi, nakil sonrası siklofosamid,

düzenli olarak devam etmekte olan KİT çalışmaları sırasında güncel hasta durumu, hasta potansiyeli, çok merkezli çalışmalarda yönelimin belirlenmesi gibi konularda da önemli katkı sağlamaktadır<sup>(1)</sup>. Çocuk ve ergenlerde yapılan nakil işlemlerinin kaydedildiği bu veritabanı analizlerinde, verilerin güvenilir olması için 1988 yılından 31.12.2019'a kadarki süreçte ve sağlıklı bir tanı dağılımı açısından sadece birinci nakil olarak kayıtlı 18 yaş altında gerçekleştirilen 7502 transplantasyon değerlendirilmeye alındı. Nakillerin %87.6 allojenik, %12.4 otolog türde olduğu bu grupta, ortalama yaş 7.51±5.06, ortanca yaş 7.0 (1ay-18yaş), kız ve erkek oranları ise sırasıyla %40.3 ve %59.7 idi. Yıllara göre dağılıma bakıldığında, son zamanlarda yılda bine yakın naklin gerçekleştirildiği ve toplam nakil sayıları ile birlikte akraba dışı ve haploidentik nakillerin de giderek arttığı görülmektedir. Ülkemizde bugüne kadar yapılmış pedyatrik transplantların yarısından fazlasının son beş yılda gerçekleştirilmesi da dikkati çekmektedir. Erişkin yaş gurubuna göre çok farklı hastalık dağılımı gösteren pedyatrik transplant olgularında, başta hemoglobinopatiler, immün yetmezlikler, edinsel ve konjenital aplastik anemiler, metabolik hastalıklar ve osteopetrozis gibi maliyn olmayan hastalıklar ilginç olarak %55.5'lik bir gurubu oluşturmaktadır. Bu gurupta, Talasemi major 1350 olgu, edinsel ve konjenital kemik iliği yetmezlikleri (ağır aplastik anemi 326, Fanconi aplastik anemisi 420, DBA 55) toplam 815 olgu ve immün yetmezlikler 961 olgu (SCID 468) ile ilk üçü oluştururken, metabolik hastalıklar (osteopetrozis 109, ALD 61, MPS 42) 256 olgu ile dikkati çekiyordu.

Maliyn gurupta ise akut miyeloblastik lösemi (AML) 723, akut lenfoblastik lösemi (ALL) 1077, kronik miyelositik lösemi (KML) 108 ve Miyelodisplastik sendrom (MDS)/Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) 95 olgu olarak yer almaktadır. Otolog nakillerde ise, nöroblastoma 359 olgu, Hodgkin Lenfoma 159 olgu, non-Hodgkin lenfoma (NHL) ise 125 olgu ilk sıralarda yer almaktadır. Nakillerde kök hücre kaynağı olarak tüm nakiller içinde en çok kemik iliği (Kİ) %55.4, daha sonra periferik kök hücre (PKH) %36.9 ve umbilikal kordon kanı (UKK) %5.4 oranlarda kullanılırken, çeşitli ürün kombinasyonlarına da başvurulduğu görülmektedir. Allojenik nakillerde ise hücre kaynağı olarak Kİ %62.0, PKH %30.7, UKK %6.0 oranında, akraba dışı nakillerde bu oranlar sırasıyla %43.4, %44.6, %11.4 ve %0.6 şeklinde uygulanmakta iken, otolog nakillerde ise PKH %86.0 oranında tercih edilmektedir (Tablo-6,7). Görüldüğü gibi, erişkin yaş gruplarından farklı olarak çocukluk çağındaki nakillerde kök hücre kaynağı olarak kemik iliği özellikle allojenik nakillerdeki eski yerini korumaktadır. Nakillerin artmasına karşın kordon kanı ile nakillerde son yıllarda görülen azalmanın haploidentik nakil sayılarındaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** çocuk, tansplantasyon, kemik iliği, kök hücre

#### Kaynaklar

1. Kansoy S. Türk Pedyatrik Hematoloji Derneği Ulusal Pedyatrik Kemik İliği Kök Hücre Çalışma Grubu- online veritabanı, www.ulusalveritabanı.com, 2020
2. Kansoy S, Endikasyonlar : Allojenik kök hücre nakil kararı : Hangi hastalıkta, hangi hastaya, hangi zamanlama ile ? Özcan M, Özsan GH, Hematolog - Hematopoietik Kök Hücre Nakli, 1.baskı, Ankara, Galenos, 2019: 10-16
3. Passweg JR, BaldomeroH, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation, Bone Marrow Transplantation (2014) 49, 744-750
4. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. Bone Marrow Transplantation. https://doi.org/10.1038/s41409-020-0826-4
5. Kansoy S. Türkiye ' de pedyatrik hematopoietik kök hücre nakilleri. Kansoy S, editör. Çocuklarda Kök Hücre Nakli. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-6.

#### Pedyatrik Konular

### SS-13

### Referans Numarası: 41

#### TÜRKİYE'DE ULUSAL PEDIATRİK KÖK HÜCRE NAKİLLERİ

**Savaş Kansoy<sup>1</sup>, Alphan Küpesiz<sup>2</sup>, Akif Yeşilipek<sup>3</sup>, Gülsün Karasu<sup>4</sup>, Gülyüz Öztürk<sup>5</sup>, Mehmet Ertem<sup>6</sup>, Duygu Uçkan Çetinkaya<sup>7</sup>, Tunç Fışgın<sup>8</sup>, Musa Karakükçü<sup>9</sup>, Namık Özbek<sup>11</sup>, Orhan Gürsel<sup>12</sup>, İbrahim Bayram<sup>13</sup>, Müge Gökçe<sup>14</sup>, Canan Albayrak<sup>15</sup>, Sema Anak<sup>16</sup>, Ülker Koçak<sup>17</sup>, Haldun Öniz<sup>18</sup>, Volkan Hazar<sup>4</sup>, Atilla Tanyeli<sup>19</sup>, Davut Albayrak<sup>20</sup>, Bülent Antmen<sup>10</sup>**

<sup>1</sup>Ege Tf

<sup>2</sup>Akdeniz Tf

<sup>3</sup>Mp Göztepe H

<sup>4</sup>Mp Antalya H

<sup>5</sup>Ab Atakent Tf

<sup>6</sup>Ankara Tf

<sup>7</sup>Hacettepe Tf

<sup>8</sup>Mp Bahçelievler H

<sup>9</sup>Erciyes Tf

<sup>10</sup>Ab Adana H

<sup>11</sup>Ankara Cho Eh

<sup>12</sup>Güllhane Eh

<sup>13</sup>Çukurova Tf

<sup>14</sup>Gazi Osman Paşa H

<sup>15</sup>19 Mayıs Tf

<sup>16</sup>Medipol Tf

<sup>17</sup>Gazi Tf

<sup>18</sup>Tepecik Eh

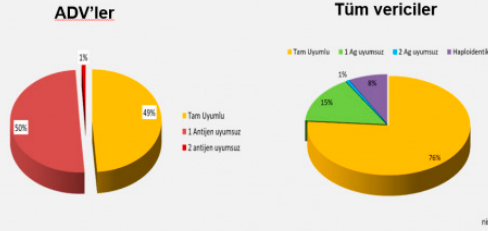
<sup>19</sup>Memorial Şişli

<sup>20</sup>Mp Samsun

Ülkemizde, pedyatrik kemik iliği kök hücre transplantasyon (KİT) merkezleri 1988 yılından itibaren kurulmaya başlanmış olup, bugüne kadar kurulmuş 36 merkezden 33'ü aktif olarak faaliyet göstermektedir (Tablo-1). Türk Pedyatrik Hematoloji Derneği (TPHD) çatısı altında oluşturulan "Pedyatrik KİT Çalışma Gurubu", 2000 yılından itibaren yaptığı düzenli çalışmalar ile önce çocuklardaki nakil endikasyonlarını belirlemiş ve tüm pedyatrik hematoloji ve onkoloji alanında çalışan hekimlere iletilmesini sağlamıştır. Daha sonra, merkezlerde gerçekleştirilen tüm pedyatrik transplantların verileri 2006 yılında kayıt altına alınmaya başlanmış ve hemen ardından 2007 yılında ise "online erişimli veritabanı (www.ulusalveritabanı.com)" uygulamasına geçilmiştir. Geliştirilen bu yazılım ile birlikte transplant merkezleri, kendilerine ait verilerin kayıt edilmesi, güncellenmesi ve istatistik değerlendirmelerini de yapabilmekte, tüm veriler veritabanı yürütücüsü tarafından tümüyle izlenebilmekte ve değerlendirilmektedir. Veriler,

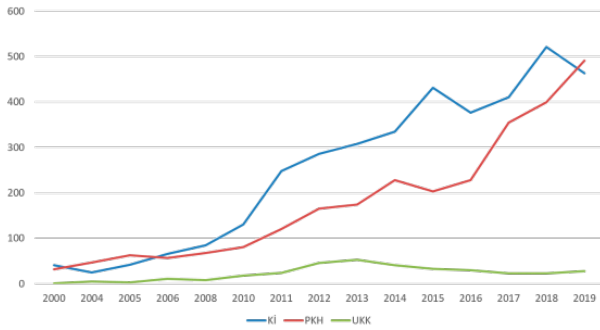


## HLA uyumu



Resim 1. HLA Uygunluğu

## Kök Hücre Kaynağı



Prof.Dr.Savaş Kansoy Ped.KHT veritabanı

temmuz2020

Resim 2. Kök Hücre Kaynağı

## Merkezlerin TX sayıları n=7502 <18y <31.12.2019

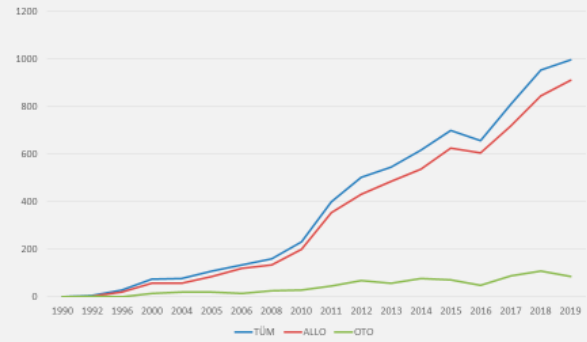
Mrkz	sayı	Mrkz	sayı
AB Atakent	531	İstanbul Ü.	74
AB Adana	303	Kocaeli Ü.	28
Akdeniz Ü.	701	LÖSANTE H.	46
Ankara ÇHO EH	249	BLÇV	192
Ank. Memorial	38	Malatya Ü.	32
Ankara Ü.	480	MP Antalya	710
Çukurova Ü.	249	MP Bahçeliev.	365
Dokuz Eylül Ü.	77	MP Göztepe	753
Ege Ü.	570	MP Samsun	86
Erciyes Ü.	311	Medipol Ü.	200
Gazi Ü.	162	19 Mayıs Ü.	182
Gaziantep Ü.	21	Şişli Memorial	38
Gazi OP Ü.	226	Uludağ Ü.	31
Güllhane EH	215	Ümraniye EAH	14
Hacettepe Ü.	440	Yeditepe Ü.	29

Resim 3. Merkezlerin transplant sayıları

	ALLO %	ADV %	OTO %	TÜM %
Kİ	62.0	43.4	11.0	55.4
PKH	30.7	44.6	86.0	36.9
UKK	6.0	11.4	-	5.4
kombine	2.0	0.6	3.0	2.3

Resim 4. Tüm Kök Hücre Kaynakları

## Yıllara göre tüm transplant dağılımı



Prof.Dr.Savaş Kansoy Ped.KHT veritabanı

temmuz 2020

Resim 5. Yıllara göre transplant aktivitesi

## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-14

Referans Numarası: 46

### EKSTRAKORPOREAL FOTOFEREZ İLİŞKİLİ DNA HASARLARININ ARAŞTIRILMASI

**Bahadır M. Samur**<sup>1,3</sup>, **Çiğdem Karakükçü**<sup>2</sup>, **Ebru Yılmaz**<sup>3,4</sup>, **Alper Özcan**<sup>3,4</sup>, **Muzaffer Keklik**<sup>5</sup>, **Veysel Gök**<sup>3,4</sup>, **Firdevs Aydın**<sup>3,4</sup>, **Ekrem Ünal**<sup>3,4</sup>, **Musa Karakükçü**<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Kayseri Şehir Hastanesi, Biyokimya Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

<sup>4</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Nakli Ve Kök Hücre Tedavi Merkezi

<sup>5</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Ekstrakorporeal Fotoferez (EKF), psoralen ile etkileşime girmiş periferik kan mononükleer hücrelerinin ultraviyole-A ile ışınlanmasıdır. GvHD tedavisinde yan etki ve güvenlik profili, enfeksiyon riskindeki azalma etkileri nedeniyle öne çıkan ikinci basamak tedavilerin başında EKF gelmektedir. Kullanımı sadece hematoloji onkoloji ile sınırlı kalmamış ve hızlı yayılmaktadır. Mevcut literatürde yüksek bir güvenlik profili olduğu vurgulansa da bakteriyel ve memeli hücrelerinde yapılan çalışmalarda fotofereze bağlı gelişen fotokimyasal reaksiyonların, psoralenli DNA'lara hasar verdiğini gösteren çalışmalar vardır. DNA çift sarmal hasarı sonrası, çekirdek histon proteinleri olan H2AX hızla fosforile edilerek tamir edilmeye çalışılır. γ-H2AX tamir odağının flouresan boyalarla gösterilmesi, çift sarmal DNA hasarlarının gösterilmesinde son derece hassas bir parametredir.

Bu çalışmada GvHD tedavisinde kullanımı hızla yaygınlaşan Ekstrakorporeal Fotoferezin potansiyel bir genotoksik etkisinin olup olmadığının hücre düzeyinde, standardize otomatize bir değerlendirme metodu olan AKLIDES sistemi ile ilk kez değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada, 2020 yılında, 26 sağlıklı gönüllünün kan bağışları sonrasında elde edilen buffy coatları kullanıldı. Elde edilen

buffy coatlara uygun metodolojiler ile EKF uygulandı. EKF öncesi ve sonrasında kan örneklerinin tam kan sayımları (Sysmex XN-9000) yapıldı. Ayrıca,  $\gamma$ -H2AX immunofluorescence boyama kiti (AKLIDES Nuk Human Lymphocyte Capillary Kit, Medipan) ile daha önce yayınlanan metodolojiler doğrultusunda lenfosit izolasyonu yapıldı. Hücrelerin görüntüleme ve DNA hasarını belirlemede kullanılan parametrelerin hesaplamasında AKLIDES görüntüleme sistemi kullanıldı. Her numune için yaklaşık 100 lenfosit sayıldı ve hesaplamada şu parametreler kullanıldı: (I) Analiz edilen hücre sayısı; (II)  $\gamma$ -H2AX foci sayısı; (III)  $\gamma$ -H2AX foci flüoresan yoğunluğu (IV)  $\gamma$ -H2AX foci ekspresyon eden hücre sayısı; (V) etkilenen hücre yüzdesi (VI) apoptotik hücre sayısı.

**Bulgular:** EKF öncesi ve sonrası buffy coatlardan alınan örneklerin beyaz küreleri ve beyaz küre alt grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu hücrelerdeki ortalama DNA kırık sayısı göstergesi olan Foci  $\gamma$ -H2AX miktarı FITC boyama ile işlem öncesinde median  $n=11.42$  (IQR=6), işlem sonrasında  $n=18,65$  (IQR=12) olarak ölçülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Foci  $\gamma$ -H2AX  $p=0.153$ ). EKF sonrasında FITC floresan boyama ile %18,06 hücrede etkilenme olmasına rağmen genotoksiste parametreleri karşılaştırıldığında hiçbir parametrede istatistiksel fark bulunmadı (Toplam apoptotik hücre sayısı  $p=0.210$ , Foci  $\gamma$ -H2AX Floresan Yoğunluğu  $p=0.446$ , Ortalama foci  $\gamma$ -H2AX çapı  $p=0.913$  ve Etkilenmiş Hücre Oranı  $p=0.661$ ).

**Sonuç:** Genotoksiste uzun dönem sonuçları olan önemli bir komplikasyondur. EKF'nin genotoksik etkileri bilinmemekle beraber, bu çalışmada DNA kırıklarının objektif göstergelerinden birisi olan Foci  $\gamma$ -H2AX parametresinde EKF öncesi DNA kırık sayısı 11.40 iken, EKF sonrasında 18.65'e çıkmıştır. Ayrıca EKF sonrasında %18.06 hücrede genotoksiste parametrelerinde artış tespit edilmiştir. Ancak EKF öncesi ve sonrası arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen vaka sayısının çok daha fazla olduğu çalışmalarda bu fark anlamlı olabilir. Ek olarak, bu in vitro çalışmada sadece bir seans fototerapi kullanıldı. Çoklu seanslarda fototerapi ve ek immünsüpresif ilaçlarla bu çalışmaların tekrarlanması ileri çalışmalara ışık tutacaktır.

Bu çalışma, GvHD temelinde ve çeşitli kutanöz malign hastalıklar için kullanılan ve hızla kullanılan alanı genişleyen EKF tedavi modalitesinin DNA kırıklarına sebep olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Ekstrakorporeal Fotoferez, DNA, Genotoksiste, DNA Kırıkları, DNA Hasarı, Foci,  $\gamma$ -H2AX

#### Kaynaklar

1. Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal Photopheresis-An Overview. Front Med (Lausanne). 2015
2. Kim G, Gaitas A. Extracorporeal photo-immunotherapy for circulating tumor cells. PLoS One. 2015
3. Ayyildiz E, Arslan O, Topçuoğlu P, et al. The effect of extracorporeal photoimmunotherapy (ECP) on serum TNF- $\alpha$  level in chronic graft versus host disease (GvHD). Transfus Apher Sci. 2007
4. Nee TS. Phototherapy. Clinics in Dermatology. 1997
5. Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? J Am Acad Dermatol. 2002
6. Siddiqui MS, François M, Fenech MF, Leifert WR. Persistent  $\gamma$ H2AX: A promising molecular marker of DNA damage and aging. Mutat Res Rev Mutat Res. 201
7. Willitzki A, Hiemann R, Peters V, et al. New Platform Technology for Comprehensive Serological Diagnostics of Autoimmune Diseases. Clinical and Developmental Immunology. 2012
8. Wischermann K, Popp S, Moshir S, et al. UVA radiation causes DNA strand breaks, chromosomal aberrations and tumorigenic transformation in HaCaT skin keratinocytes. Oncogene. 2008;

**Resim 1.** Ekstrakorporeal Fotoferez Öncesi ve Sonrası Foci Parametreleri Değerlendirmesi (FITC Floresan Boyama)

FITC	Fotoferez Öncesi (Ort, Range)	Fotoferez Sonrası (Ort, Range)	P
Foci $\gamma$ -H2AX miktarı (n)	11,42 (0-87)	18,65 (0-123)	.153
Foci $\gamma$ -H2AX Floresan Yoğunluğu (AU)	16,3 (59,1-230)	1,1 (84,9-215,3)	.446
Ortalama foci $\gamma$ -H2AX çapı ( $\mu$ m)	0,50 (0,37-0,60)	0,49 (0,37-0,70)	.913
Foci $\gamma$ -H2AX içeren hücreler (n)	11,91 (0-87)	18,6 (0-123)	.251
Etkilenmiş Hücre Oranı (%)	%18,05 (0-100)	%18,62 (0-67,25)	.661
Hücre Başına Düşen $\gamma$ -H2AX foci (n)	0,12 (0-1,21)	0,07 (0-0,23)	.548
Apoptotik Hücre Miktarı (n)	0,61 (0-6)	2,13 (0-15)	.210

#### ■ Kök Hücre Vericisi

SS-15

Referans Numarası: 50

### EZBERE KILAVUZLARA EZBER BOZAN ÇÖZÜMLER: İKİNCİ KEZ AKRABA DIŞI VERİCİ OLUNABİLİR Mİ?

İlknur Kozanoğlu<sup>1</sup>, Can Boğa<sup>1</sup>, Songül Tepebaşı<sup>2</sup>, Cem Kis<sup>1</sup>, Mikail Özdemir<sup>3</sup>, Nurhail Büyükkurt<sup>1</sup>, Süheyl Asma<sup>1</sup>, Emine Gül<sup>2</sup>, Mahmut Yeral<sup>1</sup>, Hakan Özdoğu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi Hücre Toplama, İşleme Ve Klinik Üniteleri

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi Kalite Yönetimi

<sup>3</sup>Öğuzeli İlçe Sağlık Müdürlüğü

**Giriş-Amaç:** Allogenik kök hücre naklinin başarısını etkileyen çok sayıda değişen mevcut olup, bunlardan biri de donör tipidir. Nakillerde ilk seçenek HLA tam uyumlu kardeş vericinin bulunmasıdır. Eğer hastanın uyumlu kardeş kök vericisi yoksa, aile içini uyumlu ya da yarı-uyumlu ve akraba dışı donörlerin taranması gerekecektir. TÜRKÖK faaliyetlerinin her geçen gün artması ülkemizde çok sayıda hastaya kısa sürede verici bulmayı kolaylaştırmıştır. Bu çalışmada amaç; merkezimizde 2018-2021 yılları arasında ikinci kez akraba dışı donör olan vericilerin, ikinci işlem talep edilmesinin nedenleri, işlem ilişkili komplikasyon, ürün kalitesi ve donör takibi yönünden irdelemektir.

**Metod:** Donörlere ait klinik ve laboratuvar sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi Nucleus versiyon 9.30.11 (Monad yazılım, Ankara, Turkey) kullanılarak toplandı. Ayrıca TÜRKÖK'e ait formlar kullanılarak hasta ve donörlere ait diğer veriler de kayıt altına alındı.

**Sonuçlar:** Toplamda 2008-2021 tarihleri arasında 8'i erkek (%72,7) ve 3'ü kadın olmak üzere 11 vericinin ikinci kez donör olduğu tespit edildi. Yaş ortalamaları erkek vericiler için  $36.1 \pm 8.5$  iken kadın donörler için  $37.1 \pm 1.8$  olarak bulundu. Akraba dışı donörler aracılığı ile kök hücre nakli yapılan toplamda 11 hastanın 6'sı erişkin (%54), 5'i ise çocuk yaş grubundaki hastalardı. Donör bağış tipi olarak değerlendirildiğinde ilk işlem türü 8 donör için periferik kan kök hücre (PKKH), 3 donör için ameliyathane koşullarında kemik iliği toplama (KI) olduğu görüldü. Donörlerin birinci ve ikinci donasyon süreçlerinde sağlık kontrolleri merkezimizde yapıldı ve her iki donasyona engel bir durum tespit edilmedi. TÜRKÖK WU formları incelendiğinde; ikinci işlem talep edilme nedenlerinin; 3 hastada kimerizm kaybı, 3 hastada relaps hastalık olarak değerlendirildi. Donasyon tipine bakmaksızın iki işlem arasında geçen süre ortalama 13,9 ay (2- 39 ay) iken, ikinci donasyondan sonra geçen süre ortalama 10,2 ay olarak belirlendi (1-30 ay). İkinci kez donör olmayı kabul eden donörlerin tamamı aynı hasta için verici oldukları belirlendi. İki işlem arası en kısa zamanın (2 ay) tespit edildiği bir vericide birinci işlemin KI toplama olduğu ve dolayısıyla bu işlem için büyüme faktörü kullanılmadığı, ikinci işlemin ise PKKH olduğu tespit edildi. Ayrıca birinci donasyondan sonra tekrar G-CSF uygulanan 2 vericiden birinde ilk donasyondan sonra 15 ay geçtiği, ikinci verici için bu sürenin ise 39 ay olduğu raporlandı. Kök hücre toplama işlemleri sırasında, donörlerin hiçbirinde ciddi yan etki saptanmadı. PKKH ve DLI donasyonları periferik venöz damarlar kullanılarak yapıldı. Toplanan tüm ürünlerin kalite kontrol çalışmaları yapıldığında; CD34 değerleri ve canlılık analizlerinde herhangi bir sapma olmadığı tespit edildi. Ürünlerin tamamı

TÜRKÖK anlaşmalı kurye firma tarafından nakil merkezine transport edildi. Hiçbir ürün ile ilgili nakil merkezi tarafından ürün kalitesi ve taşıma koşullarını ilgilendiren olumsuz bir olay merkezimize yansımadi.

**Tartışma:** Güncel literatür ve kılavuzlar incelendiğinde akraba dışı donör olan bir vericinin tekrar donör olabilmesi ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. G-CSF uygulamasının uzun dönem etkileri ile ilgili hali hazırda az sayıda çalışma varken, gerek hekimlerin ve gerekse gönüllü vericileri kaygılandıran en önemli faktör: ikinci kez büyüme faktörüne maruz kalma konusudur. Akraba dışı donör havuzunun her geçen gün artması bu vericilerle ilgili etik ve medikal tartışmaları da gündeme getirmektedir. Bunlardan bazıları; sağlıklı bir bireye büyüme faktörü ve/veya anestezi uygulanması, kateter ve diğer invaziv girişimlerine maruz kalınması, psikolojik ve sosyal baskı hissedilmesidir. WMDA'nın kılavuzu incelendiğinde, ikinci kez bağış yapan donörlerin kısa ve uzun süreli takiplerinde herhangi bir yan etki veya ciddi olumsuz olaya rastlanmamıştır. Hasta, donör ve ürün güvenliği açısından değerlendirildiğinde, ülkemizde de ikinci kez donör olabileceği ile ilgili çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Donör güvenliği, akraba dışı donörler

#### Kaynaklar

- 1-Türk Hematoloji Derneği, Donör kılavuzu 2020 versiyon 1
- 2-<https://bethematch.org/support-the-cause/donate-bone-marrow/join-the-marrow-registry/medical-guidelines/>
- 3- Shaw BE, Ball L, Beksac M, Bengtsson M et al. Donor safety: the role of the WMDA in ensuring the safety of volunteer unrelated donors: clinical and ethical considerations. Bone Marrow Transplant. 2010 May;45(5):832-8.
- 4-Moalic-Allain V. Medical and ethical considerations on hematopoietic stem cells mobilization for healthy donors. Transfus Clin Biol. 2018 May;25(2):136-143.

Tablo 1: Tekrarlayan bağışlarla ilgili kritik veriler

#UDN	cinsiyet	yaş	Hastanın tanısı	Alıcı (Erişkin/Cocuk)	İlk işlem türü	İki işlem arası geçen süre	2. işlem talep nedeni	2. bağış tipi	2. toplama sonrası geçen süre
1	E	43	AML	E	PKKH	8 ay	relaps hastalık	DLI	20 ay
2	E	46	KML	E	PKKH	16 ay	veri kaybı	DLI	12 ay
3	K	23	AML	E	PKKH	8 ay	veri kaybı	DLI	5 ay
4	K	32	MDS	E	PKKH	4 ay	veri kaybı	DLI	2 ay
5	E	40	MF	E	PKKH	25 ay	veri kaybı	DLI	2 ay
6	E	35	AML	E	PKKH	39 ay	relaps hastalık	PKKH	1 ay
7	E	37	HL	Ç	KI	7 ay	kimerizm kaybı	PKKH	11 ay
8	K	21	FAA	Ç	PKKH	15 ay	veri kaybı	PKKH	21 ay
9	E	44	MDS	Ç	KI	2 ay	relaps hastalık	PKKH	30 ay
10	E	45	TM	Ç	KI	24 ay	kimerizm kaybı	KI	4 ay
11	E	32	AML	Ç	PKKH	5 ay	kimerizm kaybı	DLI	4 ay

AML: Akut myeloid lösemi; KML: Kronik myeloid lösemi; MDS: Myelodisplastik sendrom; MF: Myelofibrozis; HL: Hemofagositik lenfositivostozis  
 FAA: Fankoni aplastik anemi  
 PKKH: Periferik kan kök hücre; KI: Kemik iliği toplama; DLI: Donör lenfosit infüzyonu

Biz de bu çalışmada ağırlıklı immunoterapi gibi yeni tedavi rejimlerinin gündeme gelmesinden önce APHKN yapılan HL hastalarımızın sonuçlarını değerlendirdik.

**Hastalar-Method:** Çalışmaya 1990-2016 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre nakli ünitesinde HL tanısıyla OPHKN sonrası relaps/refrakter hastalık nedeni ile AHKN yapılan 25 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. AHKN öncesi yanıt değerlendirme LUGANO sınıflamasına göre yapıldı ve hastalık yanıt değerlendirmesinde PET-BT veya BT-bazlı yanıt kriterleri kullanıldı. 5 Nakil sonrası yanıt, ve genel sağkalım oranları değerlendirildi. Sağkalım sonuçlarına etki edebilecek parametreler araştırıldı.

**Bulgular:** Hasta özellikleri, AHKN'e kadar aldığı tedavi sayısı ve nakil sıradaki hastalık durumu, tanı ile allojenik nakil arası ortalama süre, otolog ile allojenik nakil arası ortalama süre, nakil öncesi brentixumab vedotin, nivolumab kullanımı ve radyoterapi alma durumu Tablo 1 de gösterilmiştir. Nakil öncesi hastalık durumu hastaların 8'inde (%32) PET-BT, 17'sinde (%68) BT ile değerlendirildi. Tüm hastalarda ortalama takip süresi 7.4 (0.3-160.4) ay idi.

Yirmi hastada engraftman gerçekleşti. Ortalama nötrofil engraftman süresi 17 gün (12-28), trombosit engraftman süresi ise 11 gün (8-39) saptandı. 100. gün kimerizm analizi yapılan 15 hastada tam donör kimerizmi bulunmaktaydı.

Nakil sonrası 11 hastada (%47.8) relaps/progresyon gözlemlendi. Nakil sonrası nüks olan hastalarda ortalama nüks süresi 6.5 ay (aralık: 2-27.8 ay) idi. Analiz edilen tarihe kadar sağkalan 4 hastanın (%16); 2'si CR (%50), 1'i PR (%25), 1'i SD (%25) yanıtıydı. 3 yıllık Genel sağkalım (GS) %24 (%95 CI 6.4-41.6) ve 3 yıllık Progresyonsuz sağkalım (PFS) ise %16 (%95 CI 2.3-29.7) olarak saptandı. 100. gün NRM %36 (%95 CI 16.4-55.6) ve 1. yıl NRM ise %41 (%95 CI 21.4-60.6) olarak gözlemlendi. (şekil 1) Akut GVHH (aGVHH) 11 (%44), kronik GVHH (cGVHH) 7 (%28) hastada izlendi.

Tek değişkenli analizde hastanın daha önce aldığı tedavi sayısının GS ve PFS üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Verici olarak akraba veya akraba dışı verici seçiminin GS ve PFS üzerinde anlamlı etkisi olmadığı ancak tam uyumlu donör ile yapılan nakillerde GS (p<0.001) ve PFS (p<0.001)'nin anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü. aGVHH gelişiminin genel sağkalım (GS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve nüks dışı ölüm (NRM) dağılımı üzerinde anlamlı etkisi görülmedi. (p>0,05) cGVHH ise GS (p=0.09) ve PFS (p=0.05) üzerine etkisizken, NRM dağılımına etkisi istatistiksel anlamlı idi (p=0.02).

Çok değişkenli analizde ise hazırlık rejim tipi, verici tipi (tam uyumlu vs uyumsuz), cGVHH durumu ile GS ve PFS arasında anlamlı ilişki gözlemlendi (p<0.05).

**Sonuç:** Çalışmamızda R/R HL hastalarında yapılan diğer çalışmalara göre düşük GS, PFS ve yüksek NRM oranları saptandı. Bu durum hastaların daha önce OPKHN dahil çok sıra tedavi almış olmaları, çalışmaya alınan hastaların dahil edilme süreçlerinde hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin olmaması ve kemorezistan hastaların çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri hastaların çoğunun immunoterapi yaklaşımlarını tüketmemiş hastalar olması ve bu hasta grubundaki AHKN etkilerinin değerlendirilememiş olmasıdır. Nakil öncesi prognoza etki eden faktörler göz önünde bulundurularak seçilmiş hasta grubunda prospektif çalışmalar ile bu sonuçlar belirlenebilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Hodgkin Lenfoma, AKHN, GS, PFS

#### Kaynaklar

1. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 noninferiority trial. Lancet. 2012;379:1791-1799.
2. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, et al. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease.Br J Haematol. 2004;124:645-652.
3. Gopal AK, Metcalfe TL, Gooley TA, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for chemoresistant Hodgkin lymphoma: the Seattle experience. Cancer. 2008;113:1344-1350.
4. Robinson SP, Sureda A, Canals C, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. Haematologica. 2009;94:230-238.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. JCO. 2014;32:3059-3068.

#### Lenfoma

### SS-16

### Referans Numarası: 52

#### RELAPS/ REFRAKTER HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Derya Koyun<sup>1</sup>, Uğur Şahin<sup>2</sup>, Güldane Cengiz Seval<sup>1</sup>, Sinem Civriz Bozdağ<sup>1</sup>, Selami Toprak<sup>1</sup>, Meltem Kurt Yüksel<sup>1</sup>, Pervin Topçuoğlu<sup>1</sup>, Önder Arslan<sup>1</sup>, Taner Demirel<sup>1</sup>, Meral Beksac<sup>1</sup>, Osman İlhan<sup>1</sup>, Günhan Gürman<sup>1</sup>, Muhit Özcan<sup>1</sup>

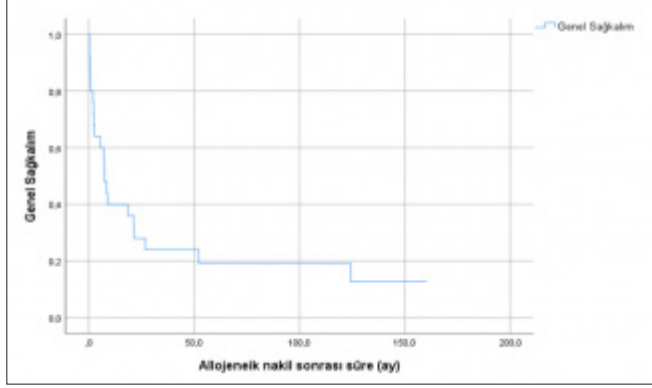
<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

<sup>2</sup>Medicana International Ankara Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon (Kit) Ünitesi

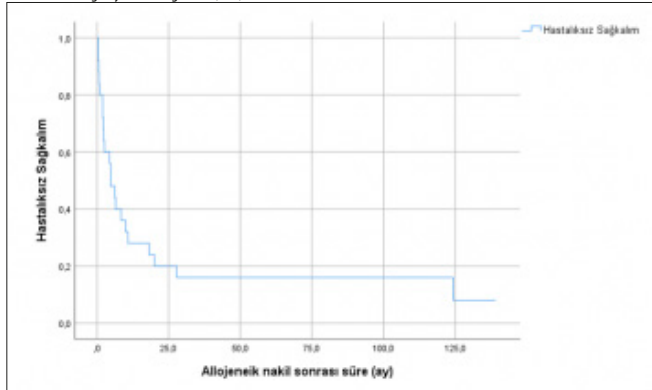
**Giriş ve Amaç:** Relaps refrakter Hodgkin lenfoma (HL) hastalarında yüksek doz kemoterapi ve Otolog Kök Hücre Nakli (OPKHN) kurtarma tedavisi olarak standart yaklaşıma devam etmektedir. OPHKN sonrası başarısızlıkta Allojenik Hematopoetik kök hücre nakli (AHKN) kür sağlayabilen bir tedavi olarak yer almaktadır(1-4).



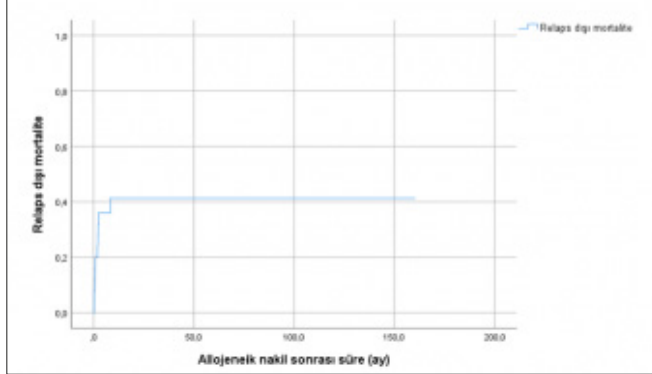
Resim 1a. Genel Sağkalım (GS)



Resim 1b. Progresyonsuz Sağkalım (PFS)



Resim 1c. Nüks Dışı Ölüm (NRM)



Tablo 1. Hasta Özellikleri

Hazırlık rejimi	Cy-BU	4 (10,0)
	Cy-TBI	2 (8,0)
	FLU-Cy-TBI	1 (4,0)
	FLU-MEL	16 (64,0)
	FLU-TBI	1 (4,0)
	TFC	1 (4,0)
Hazırlık rejimi tipi	MAC	8 (32,0)
	RIC	17 (68,0)
Verici tipi	10/10 kardeş	13 (52,0)
	9/10 kardeş	1 (4,0)
	10/10 akraba dışı	6 (24,0)
	9/10 akraba dışı	4 (16,0)
	Kordon	1 (4,0)
Akut GVHH	Yok	14 (56,0)
	Var	11 (44,0)
Kronik GVHH	Yok	18 (72,0)
	Var	7 (28,0)
Engrafman	Yok	5 (20,0)
	Var	20 (80,0)
Nötrofil engrafmanı, ortalama gün (min-maks)		17 (12-28)
Trombosit engrafmanı, ortalama gün (min-maks)		11 (8-39)
Tanı ile allojenik nakil arası ortalama süre, ay (min-maks)		44,9 (12,3-351,9)
Ototopik kök hücre nakli ile allojenik nakil arası ortalama süre, ay (min-maks)		20,1 (2,5-65,3)

Tablo 2. Hasta Özellikleri

Cinsiyet, n (%)	Erkek	10 (40,0)
	Kadın	15 (60,0)
Yaş, ortalama (min-maks)		36 (18-59)
Allojenik nakil sonrası ortalama takip süresi, ay (min-maks)		7,4 (0,3-160,4)
Tanıdaki evre, n (%)	Erken	10 (40,0)
	İleri	15 (60,0)
Allojenik nakle kadar tedavi basamak sayısı	3	3 (12,0)
	4	6 (24,0)
	5	6 (24,0)
	6	6 (24,0)
	7	3 (12,0)
	8	1 (4,0)
Allojenik nakil öncesi brentuksimab/nivolumab kullanımı		7 (28,0)
Allojenik nakil öncesi durum	Tam yanıt	2 (8,0)
	Kısmi yanıt	10 (40,0)
	Stabil hastalık	6 (24,0)
	Progresyon	7 (28,0)

## ■ Lenfoma

## SS-17

## Referans Numarası: 53

## SOLİD ORGAN NAKLİ VE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN POST-TRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIK- TEK MERKEZ DENEYİMİ

Cemaleddin Öztürk<sup>1</sup>, Ekin Kırçali<sup>1</sup>, Derya Koyun<sup>1</sup>, Hülya Yılmaz<sup>2</sup>, Gül Yavuz<sup>3</sup>, Bülent Karakaya<sup>4</sup>, Selami Koçak Toprak<sup>1</sup>, Meltem Kurt Yüksel<sup>1</sup>, Pervin Topçuoğlu<sup>1</sup>, Önder Arslan<sup>1</sup>, Muhit Özcan<sup>1</sup>, Taner Demirer<sup>1</sup>, Günhan Gürman<sup>1</sup>, Meral Bektaşç, Sinem Civriz Bozdağ<sup>1</sup>, Osman İlhan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

**Giriş:** Post-Transplant Lenfoproliferatif Hastalık (PTLH), solid organ veya kök hücre nakli olan hastalarda süregelen immünsüpresyon sonucunda gelişen, lenfoid veya plazmositik proliferasyonla karakterize malign hematolojik bir hastalıktır. Genellikle EBV virüsü enfeksiyonları ile ilişkilendirilmektedir.

**Metod ve Hastalar:** Çalışmamıza 1 Ocak 2006 ve 1 Ocak 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde ardışık olarak Post-Transplant Lenfoproliferatif hastalık tanısı alan erişkin 16 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların tümünün patolojik tanısı mevcuttur. Patolojik tanısı olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Dâhil olan hastaların 8'i erkek 8'i kadındır. Hastaların PTLH tanısındaki median yaşı 39,7'dir. (Min-Max: 26-73). Transplant tarihinden PTLH gelişimine kadar geçen süre 6,2 yıldır (0,1-21,7).

**Sonuçlar:** Hastaların 14'üne böbrek nakli, 1'ine allojenik kök hücre nakli, kalan bir tanesine ise karaciğer nakli yapılmıştır. Hastalarda uygulanan nakle ilişkin bilgiler Tablo 1'de sunulmuştur. Hastalarımızın önemli çoğunluğu böbrek nakli olan hastalardır. Allojenik kök hücre nakli olan hastamız ATGAM refrakter Ağır Aplastik Anemi tanısına sahip olup, 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden Cy-ATG hazırlık rejimi ile nakil olmuştur. Hastaların klinik olarak göze çarpan en belirgin özelliği hastaların yarısında, tanı anında ekstremiteler tutulum görülmüş olmasıdır. 4 hastada gastrointestinal sistem tutulumu, 3 hastada santral sinir sistemi tutulumu ve bir hastada ise karaciğer tutulumu tanı anında mevcuttur. Tespit edilebilen hastaların tümünde (9/9) EBV IgG pozitifliği saptanmıştır. Yedi hastanın EBV IgG düzeyi elde edilememiştir. Hastaların median tüm sağkalımı (OS) 18,0 aydır (%95 CI 0-46,6). Hastaların birinci sıra tedaviden sonra median progresyonsuz sağkalımı 11,9 aydır (%95 CI: 0,9-22,8). Hastaların hasatlık evresi ve birinci-ikinci sıra tedavilerine ilişkin bilgiler Tablo 1'de sunulmuştur.

**Tartışma:** Çalışmamızın sonuçlarına göre PTLH gelişen hastalarımızda ekstranodal hastalık oranı çarpıcı derecede yüksek bulunmuştur. Literatürde bu oran %10-15 arasında bildirilse de bizim vaka serimizde hasatların yarısında tutulum mevcuttur.1 Literatürde %70'e varan oranlarda bildirilse de bizim serimizde dokuda bakılan olarak EBER pozitifliği sadece 1 (%6) hastada saptanmıştır.2 Bu durum ülkemizdeki PTLH'in patogenezinin farklı olabileceğine dair kanıtlanmaya muhtaç bir ipucu olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Post-transplant lymphoproliferative disease, transplantation, hematopoietic cell transplantation, rituximab, chemotherapy, Epstein Barr virus

## Kaynaklar

- Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. Current hematologic malignancy reports 2013;8:173-83.
- Ghobrial I, Habermann T, Ristow K, et al. Prognostic factors in patients with post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in the rituximab era. Leukemia & lymphoma 2005;46:191-6.

Tablo 1.

Hasta Özellikleri		n (%)
Transplante Edilen Doku	Böbrek	14 (87.6)
	Karaciğer	1 (6.2)
	Allojenik Kök Hücre	1 (6.2)
Verici	Kardeş	2 (12.5)
	Kardeş dışı akraba	6 (37.5)
	Akraba dışı	3 (18.8)
	Kadavra	5 (31.2)
ECOG (Median)		1 (0-2)
B Semptomu Varlığı		6 (37.5)
Tanıda Evre	Evre 1-2	3 (18.8)
	Evre 3-4	13 (81.2)
Tanıda Kemik İliği Tutulumu		4 (25)
Alt Tip	Monomorfik	8 (50)
	Polimorfik	3 (18.8)
	Erken	1 (6.2)
	Diğer	4 (25)
Tanıda Serum EBV DNA Pozitifliği		3(18.8)
EBV IgG Pozitifliği		9 (100)
1.Sıra Tedavi	Ritüksimab	5 (31.2)
	R-CVP	2 (12.5)
	R-CHOP	6 (37.5)
	R-CODOX-M R-IVAC	1 (6.2)
	BORID	1 (6.2)
	HD-MTX-ARA-C	1 (6.2)
2.Sıra Tedavi	R-GDP	1 (16.6)
	İbrutinib	1 (16.6)
	OPKHN	1 (16.6)
	R-Prokarbazin-V	1 (16.6)
	R-CHOP	1 (16.6)
HD-MTX-ARA-C	1 (16.6)	

## ■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

## SS-18 Referans Numarası: 54

## BENDAMUSTİNİN KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONUNA ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuğrul Elverdi<sup>1</sup>, Alihan Özyay<sup>2</sup>, Burçak Yüzbaşıoğlu<sup>2</sup>, Abdülkadir Erçalışkan<sup>1</sup>, Selin Küçükuyurt Kaya<sup>1</sup>, Tuba Özkan<sup>1</sup>, Umur Yılmaz<sup>1</sup>, Ayşe Salihoğlu<sup>1</sup>, Ahmet Emre Eşkan<sup>1</sup>, Şeniz Öngören<sup>1</sup>, Zafer Başlar<sup>1</sup>, Teoman Soysal<sup>1</sup>, Muhlis Cem Ar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji

<sup>2</sup>Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

Bendamustin, giderek artan sıklıkla indolent Non-Hodgkin lenfomaların ilk sıra tedavisinde ve Hodgkin lenfomada daha erken aşamalarda kullanılmaya başlanmıştır. Otolog kök hücre nakli planlanan hastalarda fludarabin içeren rejimlerle tedavi görmek mobilizasyon başarısızlığı nedenleri arasında sayılırken, benzer moleküler yapıya sahip bir başka nükleozid analogu olan bendamustin hakkında literatürde yeterli veri bulunmamasına karşın mevcut kanıtlar bendamustin içeren bir çok kurtarma ve mobilizasyon rejimi ile kök hücre eldesinin olumsuz yönde etkilenmediğine işaret etmektedir.

Bu çalışmayla, tek bir merkezdeki mobilizasyon öncesi bendamustin maruziyetinin, mobilizasyon etkinliğine etkisini incelenmesi amaçlanmıştır.

2018-2020 arasında bendamustin içeren rejim sonrası kök hücre mobilizasyonu denenen 13 lenfoma tanılı hastanın verileri retrospektif olarak dosyalardan tarandı. Hastaların özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Kök hücre eldesi >3x10<sup>6</sup>/kg optimal, 2-3x10<sup>6</sup>/kg suboptimal, <2x10<sup>6</sup>/kg başarısız olarak değerlendirilmiştir.

Tüm hastalar başarıyla mobilize edilmekle beraber pleriksafor gereksinimi %66 idi (n=8). Bu oran literatürde bildirilen pleriksafor kullanım oranları ve merkezimizin lenfoma mobilizasyon deneyimine göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla, %10 ve %40). Lenalidomid kullanan bir hasta pleriksaforsuz mobilize edilebildi; trombosit sayısı, tedavi sayısı ve kemik iliği tutulumunun katkısı hasta sayısının az olmaması sebebiyle yorumlanamadı. Bir hastada daha önce pleriksaforla mobilizasyon başarısızlığı öyküsüne karşın, bendamustin içeren (BED) kemoterapi ile pleriksaforsuz mobilizasyon yapılabildi. BED alan diğer bir hastada başarısızlıkla sonuçlandı.

Kök hücre toplanması öncesi kurtarma veya mobilizasyon amaçlı bendamustin içeren tedavilerin kullanımı merkezimizin tarihsel verileri ile karşılaştırıldığında daha fazla pleriksafor kullanımına sebep olmuştur. Son bendamustin üzerinden geçen zamanın başarı üzerine etkisi hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle belirlenmemiştir. Bu etkinin daha fazla hasta içeren çalışmalarda gösterilmesi gerekmektedir. Az sayıda hastadan elde edilen veriye dayanarak öncesinde Bendamustin kullanmış hastalarda, kemoterapi ile mobilizasyon veya ilk mobilizasyonda gereğinde pleriksafor kullanımı başarıyı arttırabilir. Bendamustin içeren mobilizasyon rejimleri için hasta sayısının az olmasına bağlı çıkarım yapmak mümkün olmamakla beraber, mevcut literatür ve merkezimizin deneyimi bu rejimlerin kullanılabilir ve başarılı olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** BENDAMUSTİN, MOBİLİZASYON

Tablo 1.

	V.A.S. ÇIŞVET	TANI	MOBTPI	BENDAMOB	PLERIKSAFOR	P GÜN	AFERES SAYI	DENEME SAYISI	PLT	K/TUT	SIRA TEDAVİ	BENDAM GÜN	YANIT	SMP, KT10-6/ KG
P1	38,K	DBHL	G+P	0	1	1	1	1	N	0	4	24	KY	2,95
P2	49,E	MZL	G+P	0	1	1	1	1	N	1	3	112	KY	5,17
P3	45,K	MZL	KT+G>G+P	0	1	1	3	2	N	0	3	449	KY	4,73
P4	50,K	POEMS/CASTLEMANN	G	0	0	0	1	1	N	0	4	286	KY	4,15
P5	27,K	HL	G+P	0	1	1	2	1	N	0	3	60	TY	3,83
P6	49,K	MZL	G	0	0	0	3	1	N	0	2	279	SH	3,31
P7	40,K	FL	G	0	0	0	3	1	N	0	2	72	TY	2,52
P8	39,E	FL	G>G+P>KT+G	1	1	1	2	3	N	0	3	32	KY	5,77
P9	18,K	HL	G>KT+G+P	0	1	2	2	2	D	0	3	28	KY	4,3
P10	39,K	DBHL	G+P	0	1	1	2	1	N	0	3	33	TY	3,42
P11	61,E	MCL	G	0	0	0	1	1	N	0	1	70	TY	2,86
P12	58,E	ALCL	G+P	0	1	1	4	1	N	0	3	78	TY	2,69
P13	42,K	HL	KT+G>G+P	1	1	2	2	3	D	0	4	13	KY	3,25

## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

## SS-19 Referans Numarası: 55

## BRADYRHİZOBIUM ENTERİCA'NIN GASTROİNTESTİNAL GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDAKİ ROLÜ

Cem Selim<sup>1</sup>, Murat Tellî<sup>2</sup>, Ali Zahit Bolaman<sup>1</sup>, İrfan Yavaşoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Erşkin Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Kord kolit sendromu (KKS), Herrera ve arkadaşları tarafından 2011 yılında Dana Farber Kanser Enstitüsü'nde yeni bir antite olarak tanımlandı. KKS umbilikal kordon kanı naklinden sonra, bilinen enfeksiyon etkenlerin veya Graft versus host hastalığının (GVHH) eşlik etmediği geç



başlangıçlı ishal ile seyreden, kronik aktif kolit ve antibiyotiklere yanıt veren granülatöz enflamasyonu içerir (1). Enfeksiyöz ajanların saptanmamasına rağmen kolit tablosunun antibiyoterapiye yanıt vermesi nedeni ile yapılan çalışmalarda; KKS tanısı konulan hastaların barsaklarından alınan örneklerde yeni keşfedilen *Bradyrhizobium enterica* isimli bakterinin DNA sekanslarına rastlandı. Saptanan dizilerin KKS ile ilişkilendirilmesi, *Bradyrhizobium enterica* isimli bakterinin fırsatçı bir insan patojeni olabileceğini düşündürmektedir (2). Daha önce allojenik kök hücre nakli (AKHN) sonrası gastrointestinal (GIS) GVHH gelişen hastalarda etken olarak *Bradyrhizobium enterica* araştırılmamıştır. Biz de çalışmamızda AKHN sonrası GIS GVHH'ı gelişen hastalarda etken olarak *Bradyrhizobium enterica*'yı araştırdık.

**Materyel-Metod:** Çalışmamızda AKHN sonrası Glucksberg kriterlerine (3) göre GIS GVHH geliştiği kolondan alınan doku biyopsisi örnekleri ile gösterilen 16 hasta alındı. On üç hasta erkek üç hasta ise kadındı. Hastaların ortalama yaşı 45,2 olarak saptandı. Hastaların sekizinin tanısı akut myeloid lösemi, üçünün tanısı akut lenfoblastik lösemi, iki hastanın tanısı aplastik anemi ve birer hastanın tanısı ise sırasıyla plazma hücreli lösemi, mantle hücreli lenfoma ve kronik lenfositler lösemi idi. Kolondan alınan doku biyopsisi örneklerinden bakteri DNA elde edilmeye çalışıldı. Parafin blokta doku örneklerinden DNA izolasyonu için, NucleoSpin DNA FFPE XS (Macherey-Nagel) ticari DNA izolasyon kiti kullanıldı. Elde edilen DNA örnekleri kullanılabildiği kadar -20 C de saklandı. *Bradyrhizobium enterica* bakterisinin tespiti için polimeraz zincir reaksiyonu; *Bradyrhizobium enterica* aranması için forward; 5'-TCGAGGGCTACGGCTGAAGATTT-3' ve reverse 5'-ACAACGTGTTGCCGCAATATGAG-3' primerleri kullanılarak, 367 baz çiftlik bir hedef bölge çoğaltılmaya çalışıldı. Kontrol olarak, insan aktin geni ve bakterilerde ortak gen olan 16S ribozomal RNA gen bölgesine ait primerler kullanıldı. İnsan aktin geni için 102 baz çiftlik gen bölgesini hedefleyen forward 5'-GCGAGAAGATGACCCAGATC-3'; reverse 5'-CCAGTGATCGCCAGAGG-3' primerler ve 16S RNA için 93 baz çiftlik gen bölgesini hedefleyen forward 5'-GTGCAATATCCCCACTGCT-3'; reverse 5'-CGATCCCTA GCTGGTCTGAG-3' primerleri kullanıldı. Tüm PCR testleri için şu termal döngü şartları uygulandı; 95°C' de 2 dakika denatürasyon, 35 siklus: 95°C' de 30 saniye, 62,1°C' de 30 saniye, 68°C' de 40 saniye sırayla, ve son uzama için 68°C' de 5 dakika (4). Çoğaltılan gen bölgelerini göstermek için, amplifikasyon ürünleri, jel elektroforezde 90 voltta, 45 dakika yürütülerek UV ışıkta gözlemlendi.

**Sonuçlar:** PCR deneyi sonucunda; hastalara ait dokulardan izole edilen tüm DNA örneklerinde *Bradyrhizobium enterica*'ya ait gen bölgesi belirlenemedi. Kontrol genleri ise tüm örneklerde bulunmuştur.

**Tartışma:** KKS özellikle umbilikal kordon nakli sonrası geç dönemde ortaya çıkan diyare ile seyreden bir hastalıktır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda etken olarak *Bradyrhizobium enterica* isimli bakteri KKS olan hastalarda saptanmış ve bu bakterinin fırsatçı bir bakteri olabileceği düşünülmüştür (1-2). *Bradyrhizobium enterica*'nın fırsatçı bir patojen olabileceğinden yola çıkarak yaptığımız çalışmada ise bu bakterinin AKHN olan hastalarda GIS GVHH'de rolünü araştırdık. Hastalardan hiçbirinin örneklerinde *Bradyrhizobium enterica*'ya ait gen bölgesi saptanmadı. Çalışmamız sonucunda *Bradyrhizobium enterica* isimli bakterinin AKHN sonrası GIS GVHH'de rolü olmadığı düşünülmüştür. Yine de kesin bir sonuca ulaşabilmek adına çok sayıda hasta içeren çalışmalar yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** *Bradyrhizobium enterica*, kord kolitis sendromu, graft versus host hastalığı

#### Kaynaklar

- Herrera AF, Soriano G, Bellizzi AM, et al. Cord colitis syndrome in cord-blood stem-cell transplantation. N Engl J Med 2011;365:815-824.
- Bhatt AS, Freeman SS, Herrera AF, Pedamallu CS, Gevers D, Duke F, Jung J, Michaud M, Walker BJ, Young S, Earl AM, Kostic AD, Ojesina AI, Hasserjian R, Ballen KK, Chen YB, Hobbs G, Antin JH, Soiffer RJ, Baden LR, Garrett WS, Hornick JL, Marty FM, Meyerson M: Sequence-based discovery of *Bradyrhizobium enterica* in cord colitis syndrome. N Engl J Med. 2013, 369: 517-528.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. Bone Marrow Transplant. 1995;15:825-828.
- Mathilde Lescat, Laurent Poirer, Patrice Nordmann, Rapid multiplex polymerase chain reaction for detection of mcr-1 to mcr-5 genes, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, Volume 92, Issue 4, 2018, Pages 267-269.

#### ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-20

Referans Numarası: 59

### ÇOCUKLARDA GEÇ AKUT VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞININ NIH 2014 KRİTERLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Koray Yalçın<sup>1</sup>, Suna Celen<sup>1</sup>, Süleyman Zhumatayev<sup>1</sup>, Dayanat Pashayev<sup>1</sup>, Vedat Uygun<sup>2</sup>, Volkan Hazar<sup>1</sup>, Gülsün Karasu<sup>1</sup>, Akif Yeşilipek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

<sup>2</sup>Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya

**Giriş:** Kronik graft versus host hastalığının (kGvHD) değerlendirme kriterleri daha çok erişkinlerden elde edilen verilerden yola çıkılarak oluşturulmaktadır. NIH 2014 kriterlerinin çocuklar için klinik uygulanabilirliği ve çocuklarda geç akut graft versus host hastalığının (geç aGvHD) değerlendirilmesi hakkında henüz yeterli veri yoktur.

**Metod:** Bu çalışmada Ocak 2014 – Aralık 2019 tarihleri arasında Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesinde hematopoetik kök hücre nakli uygulanmış 405 hastanın verisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya sadece ilk nakiller dahil edilirken tekrarlayan nakil işlemleri değerlendirme dışı bırakılmıştır.

**Sonuçlar:** Bu çalışma 194 kız, 211 erkek olmak üzere toplam 405 hastayı kapsamaktadır. Hastaların median yaşı 79 ay (1-263 ay) olarak hesaplanırken hastaların 120'si malign, 285'i ise non-malign hastalıklar nedeniyle nakil olmuştur. Donör tipine göre yapılan analizde 204 hastaya uyumlu akraba dışı vericiden (10/10=112, 9/10=92), 123 hastaya uyumlu kardeş vericiden, 57 hastaya uyumlu akraba vericiden ve 21 hastaya ise haploidentik vericiden nakil yapıldığı görülmüştür. En sık kullanılan kök hücre kaynağı 227 nakille kemik iliği olurken periferik kök hücre 154, kemik iliği ve periferik kök hücre kombinasyonu (sadece haploda) 13, kordon kanı 7 ve kemik iliği ile kordon kanı kombinasyonu (sadece kardeş uyumlu talasemi) 4 nakille takip etmektedir. Anti timosit globulin (ATG) 35 malign ve 220 non-malign toplam 255 hastada 30-45 mg/kg dozunda 3 gün üst üste kullanılmıştır.

Tüm hastalar içerisinde sadece 29'u (%7,2) nakil sonrası median 240. günde (85-1747 gün) NIH 2014 kriterlerine göre kGvHD olarak değerlendirilmiştir. Toplam 20 hastanın (%5) bulguları ise geç aGvHD ile uyumlu bulunmuştur. Bu hastalardan 12'si persistan, 5'i rekürren ve 3'ü ise de-novo geç aGvHD olarak değerlendirilmiştir. Geriye kalan 356 (%87,8) hastanın klinik bulguları kGvHD ya da geç aGvHD ile uyumlu değildir.

NIH 2014 kriterlerine göre tanısız veya ayırıcı bulgular göz önüne alındığında en sık tutulan organlar cilt (n=23), ağız (n=13), göz (n=11), tırnak (n=9), akciğer (n=7), saç (n=4) ve kas-iskelet (n=4) olarak sıralanmaktadır. İlk tanıda 6 hasta ağır (severe), 17 hasta orta (moderate) ve 6 hasta ise hafif (mild) olarak derecelendirilmiştir. Median tutulan organ sayısı 3 (1-6) olarak tespit edilmiştir.

Tek değişkenli analizler sonucunda malign hastalıkların (p=0,007), nakil zamanında hasta yaşının ≥5 olmasının (p=0,027) ve evre 2-4 aGvHD geçirilmiş olmanın (p<0,001) kGvHD riskini anlamlı olarak artırdığı görülmüştür. Tersine hazırlayıcı rejimde ATG kullanılan hastalarda ise kGvHD riskinin kullanılmayanlara göre anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir (p<0,001). Geç aGvHD açısından benzer şekilde evre 2-4 aGvHD geçirilmiş olmak (p<0,001) ve nakil zamanında hasta yaşının ≥5 olması (p=0,029) artmış riskle ilişkilidir. ATG kullanımı ise geç aGvHD riskini azaltmaktadır (p=0,043).

Yaşam analizlerine bakıldığında 5-yıllık toplam sağkalım tüm hastalar (%80,3), kGvHD (%80,4) ve geç aGvHD (%84,5) olarak belirlenmiştir. Malign hastalıklar grubunda 2 yıllık relapsız sağkalım ise tüm hastalar (%80), kGvHD (%85,4) ve geç aGvHD (%90,9) olarak tespit edilmiştir. Yaşam analizleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

**Tartışma:** Bu çalışma NIH 2014 kriterlerinin çocuklarda uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Çalışmamızda tespit edilen %7,2 kGvHD oranı literatüre göre düşük görünmektedir, ancak çalışmamızda %5 oranında tespit edilen ve daha önce kGvHD içinde değerlendirilebilen geç aGvHD tanısı hala tartışmaya açıktır. Hazırlayıcı rejimde ATG

kullanımı, hasta yaşı ve aGvHD geçirmiş olmak hem kGvHD hem de geç aGvHD için etkili faktörlerdir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik Graft versus Host Hastalığı, Geç Akut Graft versus Host Hastalığı, Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

## ■ Solid Tümörler

### SS-21

### Referans Numarası: 60

#### REFRAKTER NÖROBLASTOM HASTALARINDA TANDEM YÜKSEK DOZ MIBG VE OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

**Ebru Yılmaz<sup>1</sup>, Bahadır Samur<sup>1</sup>, Alper Özcan<sup>1</sup>, Veysel Gök<sup>1</sup>, Firdevs Aydın<sup>1</sup>, Ekrem Ünal<sup>1</sup>, Musa Karakükcü<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bölümü Ve Kit Merkezi, Kayseri, Türkiye

**Giriş:** Nöroblastom (NBL), çocuklarda en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür. Çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %8'i ve çocukluk çağı kansere bağlı ölümlerin %15'inden sorumludur. Yoğun kemoterapi ve çeşitli tedavi modaliteleri kullanılmadan önce sağkalım %15'ten azdı (1). Günümüzde yüksek riskli NBL hastalarında, indüksiyon kemoterapisi ve ardından pekiştirme tedavisi olarak yüksek doz MIBG ve otolog HKHN ile uzun süreli yaşam %45 olarak bildirilmektedir (2). Son yıllarda hastalık özelliklerine ek olarak tedaviye cevabın da eklendiği "ultra high risk" tanımı kullanılmaktadır. Bu grup hastalar tedaviye refrakter hastalar olarak da tanımlanır ve bu grupta uzun süreli yaşam şansı %10-15 arasında verilmektedir (3). Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Nakli Merkezi'nde ilk sıra tedaviler sonrası refrakter kabul edilen ve ultra yüksek riskli NBL tanısı alan hastalarda, tandem yüksek doz MIBG ve otolog HKHN sonuçları paylaşmıştır.

**Hastalar ve Metod:** Merkezimizde Ocak 2011-Ocak 2021 yılları arasında 41 hastaya yüksek doz MIBG ve otolog HKHN yapılırken refrakter olarak değerlendirilen 11 hastaya (8 erkek, 3 kız) ikinci otolog HKHN ve MIBG tedavisi uygulandı. Tandem nakil uygulanan ve ortalama yaşı 40.5 (22.1-72.9) ay olan hasta grubuna her iki nakil öncesi ve sonrasında 8-12 mCi/kg dozunda MIBG tedavisi verildi. Nakil hazırlama rejimi olarak busulfan/melfalan ve melfalan/etoposid/karboplatin kullanıldı. Hastalara ikinci nakilden sonra MIBG tedavisini takiben diferansiye edici ilaç olarak 54 hafta süren 13 cis retinoik asit tedavisi uygulandı. Birinci nakilde verilen kök hücre ürününde CD34+ hücre sayısı 7.5 (4,55-17.1) ×10<sup>6</sup> hücre/kg idi. Myeloid ve trombosit engraftman ortalama günü sırası ile +12 (9-22) gün, +18 (12-28) gün olarak tespit edildi. İki nakil arasında geçen süre ortalama 4.8 (4.1-21.3) ay idi. İkinci nakilde verilen kök hücre ürününde CD34+ hücre sayısı 5.7 (2.7-16.7) ×10<sup>6</sup> hücre/kg, myeloid ve trombosit engraftman ortalama günü ise sırası ile +11 (9-15) gün, +19 (16-21) gün olarak saptandı. Bir hasta ikinci naklin 45. gününde venoklüviz hastalık ve sepsis, 4 hasta da progresif hastalık nedeni ile kaybedildi. Çalışmamızda genel sağkalım oranı %54.5 ve EFS %39 idi. Yaşayan 6 hastanın 4'ü tam remisyona, 2'si parsiyel remisyonda takip edilmektedir.

**Tartışma ve Sonuç:** Nöroblastom, çocukluk çağında solid tümörler arasında ikinci sırada bulunan ve yüksek doz kemoterapi ile kök hücre naklinin yararlı olduğu randomize çalışmalarla gösterilmiş tek hastalık grubudur (4,5). Metastatik olmayan hastalarda kemoterapi, cerrahi ve/veya radyoterapi ile sıklıkla kür sağlanır. Ancak hastaların %40'ı ilerlemiş vaka olup, bu durum önemli klinik bir problemdir. Bu nedenle küratif tedaviyi amaçlayan alternatif protokoller gereklidir. Literatürde yüksek risk grubu olan hastalara birer defa uygulanmak üzere MIBG tedavisi ile otolog HKHN yapılmış ve genel cevap oranı %27, üç yıllık EFS %31 olarak tespit edilmiştir (6). MIBG uygulanmaksızın tandem ve tek nakil yapılan hastaların kıyaslandığı çalışmada 3 yıllık EFS sırası ile %61.6 ve %48.4 olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmada ilk sıra tedavide refrakter olan vakalar çıkarılmıştır. Çalışmaya dahil edilen ve tandem nakil uygulanan 176 hastanın 85'i tam remisyonda/çok iyi parsiyel yanıt ile nakile alınmış olup 121'ine immunoterapi verilmiştir (5).

Çalışmamız sitokin ve immunoterapi uygulanmaksızın refrakter NBL hastalarında tandem yüksek doz MIBG ve tandem otolog HKHN nakli yapılan hasta grubunu içeren tek çalışma özelliğini taşımaktadır. Ultra yüksek riskli NBL vakalarında tandem nakil ve MIBG tedavisi kabul edilebilir toksisite

ile umut verici özelliğini korumaktadır. Bu tedavi protokolüne immüno-terapi eklenmesi ve ALK gibi genetik özelliklerin de dikkate alındığı yeni tedavi modaliteleri ile kombine edilmesi, sağkalım ve EFS oranlarında artış sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, Nöroblastom, Tandem Nakil, Tandem MIBG

#### Kaynaklar

1. Smith V, Foster J. High-Risk Neuroblastoma Treatment Review. Children (Basel). 2018 Aug 28;5(9):114.
2. Neuroblastoma, High-Risk Group, Lanzkowsky, Philip; Lipton, Jeffrey; and Fish, Jonathan D., "Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 6th edition" (2016). Faculty Bookshelf. 82.
3. Morgenstern DA, Bagatell R, Cohn SL, Hogarty MD, Maris JM, Moreno L et al. The challenge of defining "ultra-high-risk" neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Apr;66(4):e27556.
4. Elborai Y, Hafez H, Moussa EA, Hammad M, Hussein H, Lehmann L, Elhaddad A. Comparison of toxicity following different conditioning regimens (busulfan/melfalan and carboplatin/etoposide/melfalan) for advanced stage neuroblastoma: Experience of two transplant centers. *Pediatr Transplant*. 2016 Mar;20(2):284-9.
5. Park JR, Kreissman SG, London WB, Naranjo A, Cohn SL, Hogarty MD et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Aug 27;322(8):746-755.
6. Matthay KK, Tan JC, Villablanca JG, Yanik GA, Veatch J, Franc B et al. Phase I dose escalation of iodine-131-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):500-6.

## ■ Enfeksiyöz Komplikasyonlar

### SS-22

### Referans Numarası: 67

#### ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN HASTALARDA CMV VİREMİSİ SIKLIĞI VE CMV VİRÜS ENFEKSİYONU İÇİN RISK FAKTÖRLERİ- TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Cemaleddin Öztürk<sup>1</sup>, Bülent Karakaya<sup>1</sup>, Çağrı Küçükaykıcı<sup>1</sup>, Mesut Ersöz<sup>1</sup>, Ekin Kırçalı<sup>1</sup>, Derya Koyun<sup>1</sup>, Hülya Yılmaz<sup>1</sup>, Selami Koçak Toprak<sup>1</sup>, Pervin Topçuoğlu<sup>1</sup>, Meltem Kurt Yüksel<sup>1</sup>, Günhan Gürman<sup>1</sup>, Sinem Civriz Bozdağ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

**Giriş:** CMV virüsü enfeksiyonu, allojenik hematopoetik hücre nakli (AHHN) olan hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu çalışma, merkezimizde AHHN olan hastalarda CMV virüsü enfeksiyonu insidansını tespit etmek ve CMV enfeksiyonu gelişimine ilişkin risk faktörlerini analiz etmek için tasarlanmıştır.

**Hastalar ve Metod:** Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya, 1 Ocak 2010 ile 1 Haziran 2020 tarihleri arasında merkezimizde peş peşe AHHN olan toplam 508 hasta dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların ortalama yaşı 41'dir (17-71). Hastaların %60.6'ü (n=308) erkek, %39.4'si (n=200) kadındır. Hastaların %58.1'i (n=295) akut lösemi, %8.0'i (n=41) lenfoma, %8.7'si (n=44) MDS, %7.3'ü (n=37) kronik lösemiler, %6.1'i (n=31) aplastik anemi, %11.8 (n= 60) hasta ise çeşitli tanılara sahiptir. Tablo 1.Hastalar nakil sonrası CMV gelişimi açısından analiz edilmiştir. CMV enfeksiyonu gelişimine ilişkin risk faktörü olabilecek, hazırlama rejimi ygunluğu, verici tipi, kök hücre kaynağı, ATG, PT-Cy kullanımı, metotreksate veya MMF tabanlı GVHD profilaksisi, CMV verici seropozitifliği, pre-transplant lenfosit düzeyi, post-transplant 30. Gündeki lenfosit düzeyi, pretransplant ferritin düzeyi, fludarabin tabanlı hazırlama rejimi, busulfan tabanlı hazırlama rejimi gibi risk faktörleri regresyon analizine dahil edilmiştir. Hastalarda gelişen CMV enfeksiyonları reaktivasyon ve hastalık olarak sınıflandırılmıştır.

**Sonuçlar:** Hastalarımızda ilk 3 aydaki CMV enfeksiyonu oranı %47.6, ilk 6 aydaki oran, %52.9, ilk bir yıldaki oran ise, %55.3'tür. İlişkili faktörler univariate regresyon analizine tabi tutulduğunda ise, akraba dışı verici, ATG kullanımı, verici CMV seropozitifliği, pretransplant lenfosit düzeyi, post transplant lenfosit düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde CMV enfeksiyonu ile ilişkili bulunurken, hazırlama rejimi yoğunluğu, fludarabin kullanımı, busulfan kullanımı, TBI kullanımı, metotreksat veya mikofenolat mofetil kullanımı, kök hücre kaynağı, PT-CY kullanımı, pretransplant

ferritin düzeyi gibi faktörler ise CMV gelişimini ile ilişkili faktör olarak bulunmamıştır. Multivariate analizde ise pre-transplant lenfosit sayısı (OR: 3.1 %95 CI: 1.3-7.4, p=0.001), akraba dışı vericiye sahip olma (OR: 2.4, %95 CI: 1.6-3.6, p<0.001), verici CMV seropozitivitesi (OR: 1.9, %95 CI: 1.1-3.5, p=0.02) faktörleri bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Tablo 2. Hastaların %5.8'inde CMV hastalığı tespit edilmiştir. Bu hastalar içinde en sık tutulan organ gastrointestinal sistem iken (n= 10, %58.8), ardından sırasıyla karaciğer (n=4, %23.5), akciğer (n=2, %11.8) ve santral sinir sistemi (n=1, %5.9) tutulumu görülmüştür. Tablo 1.

**Tartışma:** CMV virüsü AHNN'nin önemli faydalarını kısıtlayan hayatı tehdit edici bir enfeksiyondur. Farklı çalışmalarda birbirinden farklı risk faktörleri ortaya konmuştur. Bunlardan bazıları, MMF kullanımı, ATG kullanımı, ablatif hazırlık rejimi, TBI kullanımı, verici CMV seropozitivitesi'dir.1 Çalışmamızda TBI kullanımı, ablatif hazırlık rejimi, MMF kullanımı risk faktörü olarak bulunmamıştır. Daha geniş araştırmalar ihtilafli risk faktörlerini aydınlatmaya yardımcı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Allogeneic hematopoietic cell transplantation, cytomegalovirus infection, lymphocyte, anti-thymocyte globulin, risk factor

#### Kaynaklar

1. Beauvais D, Drumez E, Blaise D, et al. Scoring system for clinically significant CMV infection in seropositive recipients following allogeneic hematopoietic cell transplant: an SFGM-TC study. Bone Marrow Transplantation 2020:1-11

Tablo 1.

<b>Hazırlama Rejimi</b>	<i>MAC</i>	365 (71.9)
	<i>RİC</i>	140 (27.6)
	<i>NMA</i>	2 (0.3)
	<i>Missing</i>	1 (0.2)
<b>TBI</b>		185 (36.4)
<b>ATG veya Campath</b>		235 (46.3)
<b>GVHD Profilaksisi</b>	<i>CNI</i>	
	<i>MMF</i>	476 (93.7)
	<i>MTX</i>	111 (21.8)
	<i>Missing</i>	360 (70.8)
		30 (5.9)
<b>Median takip, ay</b>		12.0 (0-127)
<b>Tx Sonrası CMV Enf. Kadar Geçen Süre, ay</b>		1.1 (0-39.8)
<b>CMV Serostatus</b>		
	<i>A(+)/V(-)</i>	97 (19.1)
	<i>A(+)/V(+)</i>	350 (68.9)
	<i>A(-)/V(+)</i>	4 (0.07)
	<i>A(-)/V(-)</i>	0 (0)
	<i>Missing</i>	61 (12.0)
<b>CMV Enfeksiyonu</b>		
	<i>0-3. ay</i>	242 (47.6)
	<i>3-6. ay</i>	27 (5.3)
	<i>6-12. ay</i>	12 (2.4)
	<i>12. aydan sonra</i>	10 (2.0)
<b>CMV Hastalığı</b>	<i>GIS</i>	10 (58.8)
	<i>KC</i>	4 (23.5)
	<i>AC</i>	2 (11.8)
	<i>SSS</i>	1 ( 5.9)
	<i>Toplam</i>	17 (5.8)

Tablo 1 devamı

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri		
Cinsiyet		n (%)
	<i>K</i>	200
	<i>E</i>	308
<b>Yaş</b>		41 (17-71)
<b>Altta yatan hastalık</b>	<i>AML</i>	207 (40.7)
	<i>ALL</i>	88 (17.3)
	<i>MDS</i>	44 (8.7)
	<i>Kronik Lösemi</i>	37 (7.3)
	<i>NHL</i>	28 (5.5)
	<i>HL</i>	13 (2.6)
	<i>AA</i>	31 (6.1)
	<i>Diğer</i>	60 (11.8)
<b>Verici</b>	<i>Akraba</i>	283 (55.7)
	<i>Akraba Dışı</i>	225 (44.3)
<b>HLA uyumu</b>	<i>10/10</i>	341 (67.1)
	<i>9/10</i>	118 (23.2)
	<i>&lt;9/10</i>	49 (9.7)
<b>Hücre kaynağı</b>	<i>Perifer kan</i>	433 (85.2)
	<i>Kemik iliği</i>	57 (11.2)
	<i>Kord kanı</i>	7 (1.4)
	<i>PK+Kİ</i>	11 (2.1)



Tablo 2.

Faktör	OR (%95 CI)	P Değeri
<b>Verici Tipi</b>		
Akraba Dışı	2.0 (1.4-2.9)	<0.001
Akraba		
<b>Yaş</b>		
<50	0.8 (0.5-1.2)	0.44
≥ 50		
<b>Cinsiyet</b>		
E	1.1 (0.7-1.5)	0.55
K		
<b>Cinsiyet uyumsuzluğu</b>	1.2 (0.8-1.7)	0.26
<b>Kan Grubu uyumsuzluğu</b>	0.7 (0.5-1.0)	0.07
<b>Pre-transplant lenfosit sayısı</b>		
<100	2.1 (1.0-4.4)	0.04
≥100		
<b>Post-transplant 30. Gün lenfosit</b>		
<1000	1.9 (1.2-3.1)	0.006
≥1000		
<b>Pre-transplant ferritin düzeyi</b>		
<100	0.8 (0.4-1.6)	0.60
≥100		
<b>MMF kullanımı</b>	0.9 (0.6-1.4)	0.80
<b>MTX kullanımı</b>	1.0 (0.6-1.4)	0.99
<b>ATG kullanımı</b>	1.9 (1.3-2.7)	<0.001
<b>Fludarabin tabanlı hazırlama rejimi</b>	0.9 (0.6-1.3)	0.66
<b>Busulfan tabanlı hazırlama rejimi</b>	0.8 (0.6-1.2)	0.52
<b>Hazırlık rejimi yoğunluğu</b>		
MAC	NA	0.83
RIC		
NMA		
<b>TBI</b>	1.1 (0.8-1.6)	0.42

## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-23

Referans Numarası: 68

**ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA PERİTRANSPLANT METRONİDAZOL KULLANIMIYLA AKUT GVHD RİSKİNİN İLİŞKİSİ**Ekin Kırçalı<sup>1</sup>, Güldane Cengiz Seval<sup>1</sup>, Cemalettin Öztürk<sup>1</sup>, Sinem Civriz Bozdağ<sup>1</sup>, Meltem Kurt Yüksel<sup>1</sup>, Pervin Topçuoğlu<sup>1</sup>, Önder Arslan<sup>1</sup>, Muhit Özcan<sup>1</sup>, Taner Demirel<sup>1</sup>, Osman İlhan<sup>1</sup>, Meral Bektaş<sup>1</sup>, Günhan Gürman<sup>1</sup>, Selami Koçak Toprak<sup>1</sup><sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

**Amaç:** Peritransplant dönemde, allojenik kök hücre hastalarının birçoğu nötroopenik ateş geçirmekte ve hayatı tehdit eden bu duruma geniş spektrumlu antibiyotiklerle müdahale edilmektedir. Bunlardan biri olan metronidazol, enfeksiyöz diyare- mukozit ayrımı yapılmadan önce ampirik başlanan anaerob etkinliği yüksek bir antibiyotiktir. Barsak mikrobiyotası, hastaların bağışıklık sistemiyle oldukça yakından ilişkili olup, kök hücre nakli yapılan hastalarda graft- vs- host hastalığı (GvHH) üzerinde etkili olabilir. Bu fikirden hareketle biz de, peritransplant (nakilden önceki 10 gün ile nakilden sonraki ilk 28 gün arasında) ampirik metronidazol kullanan hastalarımızda akut GvHH riskini inceledik.

**Yöntem:** 2010- 2020 yılları arasında AÜTF Hematoloji Bölümü' nde allojenik kök hücre nakli yapılan 508 hastanın verileri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi' nin sistemi ve hasta dosyaları incelenerek geriye yönelik olarak tarandı. Hastaların 427' si çalışmaya katılmaya uygundu. Hastalar peritransplant dönemde (nakilden önceki 10 gün ile nakilden sonraki +28. Güne kadar) anaerob etkili metronidazol kullananlar ve kullanmayanlar olarak ayrıldı. Hastaların kaç gün metronidazol kullandığı, akut GvHH olup olmadığı, yaşadıysa akut cilt, GIS ya da karaciğer GvHH yaşayıp yaşamadığı kaydedildi.

**Sonuçlar:** Çalışmaya alınmaya uygun olan hastaların 177' sinde akut GvHH olduğu tespit edildi. Hastaların 99' unda GIS GvHH, 84' ünde cilt GvHH, 33' ünde de KC GvHH vardı. Akut GvHH toplam riskinin peritransplant dönemde metronidazol kullananlarda (n= 121/ 177, %68,3) istatistiksel olarak artmış olduğu görüldü. Benzer şekilde, akut cilt (n= 64/ 84, %76,1) ve GIS GvHH (n= 67/ 99, %67,7) oranlarının da metronidazol kullanan hastalarda anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Karaciğer GvHH ile peritransplant metronidazol kullanımı (n= 19/ 33, %57,6) arasında anlamlı ilişki gösterilemedi (Tablo 1).

**Yorum:** Hematopoetik hücre naklinde nötroopenik ateş ve diyare oldukça sık görülmektedir. Bu hasta popülasyonunda çoğu zaman ateşin odağı belirlenememekte ve yüksek riskli bu duruma ampirik, geniş kapsamlı antibiyotiklerle müdahale edilmektedir. 1970' lerden kalma ve kolon dekontaminasyonunun GvHH' yi önleyeceğine dair çalışmalara istinaden, birçok merkez kök hücre naklinde metronidazol, siprofloksasin gibi ilaçlarla profilaksi yapmaktadır. Ancak giderek bu konudaki görüşler tersi yönde değişmektedir. Barsak mikrobiyotası "ikinci beyin" olarak görülmekte ve immünolojik açıdan çok önemli bir organ olduğu fikri giderek önem kazanmaktadır. Bu çalışmaya göre, kendine has olan barsak florasının anaerob etkili metronidazol ile baskılanması akut cilt ve GIS GvHH' yi artırabilir. Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli olup bu konuda çok merkezde, prospektif yolla gerçekleştirilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** akut GvHD, microbiota, metronidazol

**Kaynaklar**

- Nishi, K., et al., Impact of the use and type of antibiotics on acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2018. 24(11): p. 2178-2183.
- Shono, Y., et al., Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Science translational medicine*, 2016. 8(339): p. 339ra71-339ra71.
- Köhler, M., et al., Current developments in immunotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Cancer*, 2018. 124(10): p. 2075-2085.

Resimler :

Tablo 1. Peritransplant metronidazol kullanımıyla akut GvHH ilişkisi	Metronidazol kullanan	Metronidazol kullanmayan	p
aGvHH (n= 177)	121 (% 68,3)	56 (% 31,7)	0,029
aGIS GvHH (n= 99)	67 (% 67,7)	32 (% 32,3)	0,026
aCilt GvHH (n= 84)	64 (% 76,1)	20 (% 23,9)	0,001
aKC GvHH (n= 33)	19 (% 57,6)	14 (% 42,4)	0,52

## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-24

Referans Numarası: 69

**HASAR İLİŞKİLİ MOLEKÜLER YAPILARIN AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ****Serhat Çelik<sup>1</sup>, Zeynep Tuğba Güven<sup>1</sup>, Kübra Atasever<sup>2</sup>, Olgun Kontaş<sup>3</sup>, Muzaffer Keçlik<sup>1</sup>, Ali Ünal<sup>1</sup>, Leylagül Kaynar<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kayseri<sup>3</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

**Giriş:** Graft versus host hastalığı (GVHH), allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AKİT)'in en önemli komplikasyonlarından biridir(1). Hasar ilişkili moleküler yapılar (HİMY), proinflamatuar araçlar olarak hareket ederek enfeksiyöz olmayan enflamatuar yanıtları başlatabilen ve sürdürebilen konakçı biyomoleküllerdir (2). Ürik asit(ÜA) ve fibrinojen(Fib) de HİMY'den olup GVHH ile ilişkisi halen net değildir.

Amacımız GVHH'de ÜA ve Fib düzeylerinin sağkalmı üzerine etkilerini araştırmaktır. Bu iki molekülün seçmemizin sebebi hastalarımızda rutin olarak bakmamız, kolay tedavi hedefleri olabilmeleri ve her ikisinin de aynı zamanda antioksidan(3, 4) moleküller olmalarıdır.

**Yöntem:** Kliniğimizde AKİT yapılan 170 hasta dahil edildi. Retrospektif bir inceleme olduğundan patoloji tarafından GVHH tanısı biyopsi ile doğrulanan hastalar alındı. Dahil edilme ve dışlama kriterleri Resim-1'de özetlendi. Nakil günü, GVHH'nın geliştiği gün ve GVHH sonrası 7., 14. ve 28. günler ÜA ve Fib düzeyleri incelendi. Alıcı cinsiyeti erkek olanlarda vericinin kadın olması yüksek risk olarak değerlendirildi. Seksen hasta (%47) exitus(ex) olup 90 hasta (%53) yaşamaktadır. Genel sağkalmı(GS) nakil gününden ölüm gününe kadar olan süre olarak hesaplandı. GS olasılığını hesaplamak için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

**Bulgular:** Yaşayan ve ex olan hastaların demografik verileri karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulunmadı (Tablo-1). Nakil günü Fib ve ÜA seviyelerinde fark gözlenmedi (p sırasıyla 0.18, 0.24). GVHH günü ortanca Fib yaşayanlarda 270, ex olanlarda 161 mg/dL (p<0.001) iken 14. ve 28. günlerde fark gözlenmedi. GVHH 7.günde ortalama Fib yaşayanlarda 327.4 iken ex olanlarda 267.4 idi (p:0.001). ÜA seviyeleri arasında GVHH günü, 7., 14. ve 28. günlerde anlamlı farklılık gözlemlendi (p sırasıyla 0.004, 0.001, <0.001 ve <0.001) (Tablo-2). GVHH çeşitleri, dereceleri ve tedavileri karşılaştırıldı (Tablo-3). Anlamlı çıkan değişkenler önce univariate sonra da multivariate Cox's regresyon analizinde incelendi (Tablo-4). Mortaliteyi gösteren bağımsız değişkenlerin sadece GVHH günü bakılan Fib (HR:0.988, p<0.001) ve GVHH 14. günü ÜA düzeyi (HR:0.778, p:0.001) olduğu gözlemlendi (Resim 2-3). Eşik değerler olarak Fib için 180, ÜA için 2.4 mg/dL baz alındı. GVHH geliştiği gün Fib <180 olanların ortalama yaşam süresi 24.68±4.52 ay, >180 olanların ise 101.98±5.08 ay olarak gözlemlendi (p<0.001)(Resim-4). GVHH 14. Gününde ÜA <2.4 olanların ortalama yaşam süresi 33.04±6.35 ay iken >2.4 olanlarda 82.15±5.24 ay olarak saptandı (p<0.001)(Resim-5).

**Tartışma:** Fib, TLR-4 aracılığıyla enflamatuar sitokinler üretmeyi uyaran(5), ÜA ise NLRP-3 inflammasome aktivasyonu ile T hücre yanıtlarını artıran HİMY'lerdir. GVHH'de ÜA'nın NLRP-3 ilişkili IL-1 üretimi yoluyla düzenlenmesine ilişkin bazı kanıtlar bir prelinik çalışmada sağlanmıştır(6). Ayrıca faz 1 çalışmada, rasburikazın GVHH'nin sıklığını ve şiddetini azalttığı saptanmıştır(7). Fakat ÜA'nın enflamasyon ile ilişkisi karmaşıktır, bazı enflamatuar hastalıklar da hipouremi ile ilişkilendirilmiştir. Ostendorf ve ark., nakil günü düşük ÜA'yı daha fazla GVHH ile ilişkili buldu(8). ÜA güçlü bir antioksidandır(4) ve azalmış oksidatif kapasitenin GVHH ile ilişkisi mevcuttur. Ghasemi ve ark. çalışmasında ÜA >3.4 olanlar %37 daha az ölüm riskine sahipti (9). ÜA'nın immun yeniden yapılanmada etkili olduğunu gösterilmiştir(10). AKİT hastalarında immun yeniden yapılanma hem antitelmik hem de antienfeksiyöz etkinlik açısından çok önemlidir. Bu nedenle ÜA ve Fib gibi HİMY'nin düşük olması mortalitede önemli bir faktör olabilir.

**Sonuç:** GVHH geliştiği gün Fib düzeyi ve GVHH 14. gün ÜA düzeyinin düşük olması GS'yi göstermede bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bu iki molekülün hem HİMY hem de antioksidan özellikte olması mortaliteyi göstermede en önemli faktör olduklarını düşündürmektedir. Her ne kadar çalışmamız ÜA ve Fib değerlendiren ilk klinik rapor olsa

da sonuçlarımızı desteleyecek çok merkezli ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

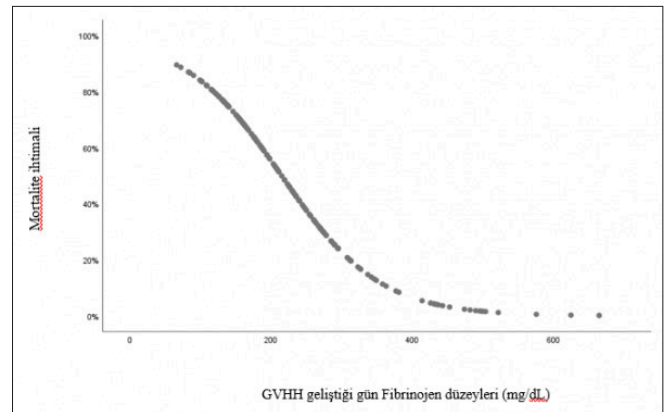
**Anahtar kelimeler:** fibrinojen, graft versus host hastalığı, hasar ilişkili moleküler yapılar, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, ürik asit

**Kaynaklar**

1. Chao NJ. Clinical manifestations, diagnosis and grading of acute graft-versus-host disease. Upto Date. 2013.
2. Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease—biologic process, prevention, and therapy. NEJM. 2017;377(22):2167-79.
3. Olinescu RM, Kummerow FA. Fibrinogen is an efficient antioxidant. The Journal of nutritional biochemistry. 2001;12(3):162-9.
4. Ames BN et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1981;78(11):6858-62.
5. Sokolove J et al. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fcγ receptor. Arthritis & Rheumatism. 2011;63(1):53-62.
6. Jankovic D, et al. The Nlrp3 inflammasome regulates acute graft-versus-host disease. Journal of Experimental Medicine. 2013;210(10):1899-910.
7. Yeh AC et al. Phase I study of urate oxidase in the reduction of acute graft-versus-host disease. BBMT 2014;20(5):730-4.
8. Ostendorf BN et al. Association between low uric acid levels and acute graft-versus-host disease. Annals of hematology. 2015;94(1):139-44.
9. Ghasemi K et al. The role of serum uric acid in the prediction of graft-versus-host disease. JCLA 2020;34(7):e23271.
10. Haen SP et al. Uric acid as a novel biomarker for bone-marrow function and incipient hematopoietic reconstitution after aplasia in patients with hematologic malignancies. JCRC. 2017;143(5):759-71.

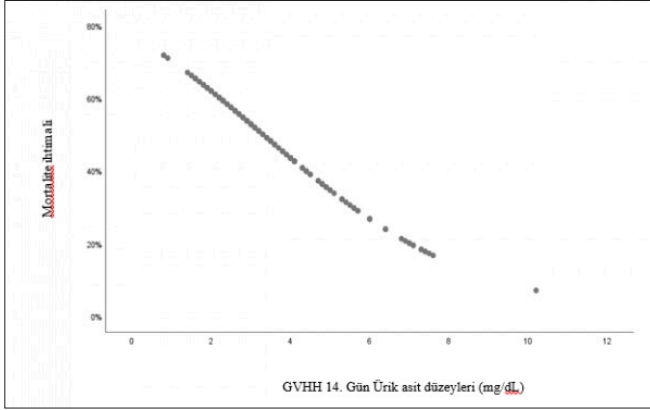
Dahil Edilme Kriterleri:	Dışlama Kriterleri:
1. Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde AKİT yapılmış olması	1. Alıcı yaşının 18 'den küçük olması
2. Akut GVHH tanısı olması	2. Primer ya da sekonder Mikroanjiyopatik hemolitik anemimin olması ( TTP, HUS, Yaygın damar içi pıhtılaşma gibi )
3. GVHH tanısının patoloji tarafından doku biyopsisi ile doğrulanmış olması	3. GVHH tanısından sonra 28 gün içerisinde exitus olunması
4. Seattle Glucksberg kriterlerine göre GVHH grade 2-4 olması	4. Ocak 2010'dan önce ve Haziran 2020'den sonra AKİT yapılmış oluması
5. Akkraba ya da akraba dışı tam uyumlu vericiden nakil yapılmış olması	5. Haplodidentik nakiller
6. Periferik kan kaynaklı kök hücre kullanılmış olması	6. Eksik verisi olan hastalar
	7. Koridon kanı ya da kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanılmış olması

Resim 1. Dahil edilme ve dışlama kriterleri

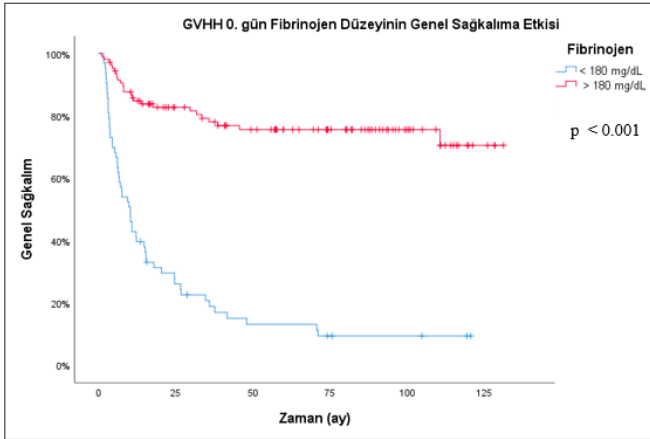


Resim 2. GVHH geliştiği gün Fibrinojen düzeylerinin mortalite ihtimali ile ilişkisi

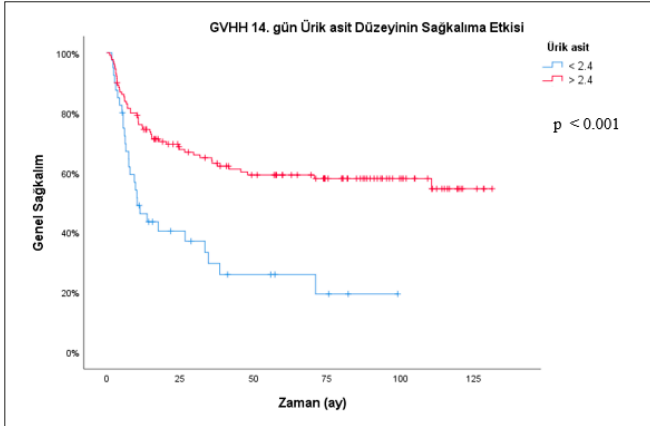




Resim 3. GVHH 14. günde Ürik asit düzeylerinin mortalite ihtimali ile ilişkisi



Resim 4. GVHH geliştiği gün Fibrinojen Düzeyinin Genel Sağkalıma Etkisi



Resim 5. GVHH 14. gün Ürik asit Düzeyinin Sağkalıma Etkisi

**Tablo 1.** Akut Graft Versus Host Hastalığında Yaşayan ve Exitus Olanların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	Yaşayan (Survivors) (n=90)	Yaşamayan (Non-survivors) (n=80)	p
Alıcı yaş	34 (18-65)	44 (18-69)	0.062
Alıcı cinsiyet			0.755
Kadın (n, %)	36, 40	30, 37.5	
Erkek (n, %)	54, 60	50, 62.5	
Tanı			
AML (n, %)	54, 60	39, 48.8	0.166
ALL (n, %)	15, 16.7	17, 21.3	0.556
MDS (n, %)	6, 6.7	9, 11.3	0.417
Hodgkin Lenfoma (n, %)	3, 3.3	4, 5	0.585
Non-Hodgkin Lenfoma (n, %)	3, 3.3	4, 5	0.585
Aplastik Anemi (n, %)	4, 4.4	-	-
KML (n, %)	2, 2.2	3, 3.8	0.556
Miyelofibrozis (n, %)	-	3, 3.8	-
Diğer (n, %)	3, 3.3	1, 1.3	0.371
Hastalık durumu			0.39
Tam remisyon 1 (n, %)	36, 40	24, 30	
Tam remisyon 2 (n, %)	32, 35.6	32, 40	
Tam remisyon >2 (n, %)	22, 24.4	24, 30	
Hazırlık rejimi			1.0
MAC (n, %)	86, 95.6	76, 95	
RİC (n, %)	4, 4.4	4, 5	
ATG (n, %)	11, 12.2	9, 11.3	1.0
Alıcı Kan Grubu			
A (n, %)	46, 51.1	42, 52.5	0.62
B (n, %)	13, 14.4	11, 13.8	1.0
AB (n, %)	9, 10	3, 3.8	0.14
O (n, %)	22, 24.4	24, 30	0.49
Rh			1.0
pozitif (n, %)	79, 87.8	71, 88.8	
negatif (n, %)	11, 12.2	9, 11.2	
Tam uyumlu akraba (n, %)	86, 95.5	76, 95	0.864
Tam uyumlu akraba dışı (n, %)	4, 4.5	4, 5	0.864
Kök hücre miktardan (x10 <sup>6</sup> /kg)	7,22 (5,07 - 10,77)	7,09 (4,83 - 9,15)	1,151
WBC enkratman günü	16 (9-28)	16 (11-33)	0.304
PLT enkratman günü	13 (7-22)	12 (7-47)	0.255
Verici yaş	35 (17-69)	40.5 (16-67)	0.39
Verici cinsiyet			0.061
Kadın (n, %)	44, 48.9	27, 33.8	
Erkek (n, %)	46, 51.1	53, 62.2	
Cinsiyet riski (n, %)	24, 26.7	19, 23.8	0.725
Verici Kan Grubu			
A (n, %)	42, 46.7	34, 42.5	0.64
B (n, %)	20, 22.2	14, 17.5	0.57
AB (n, %)	3, 3.3	4, 5	0.71
O (n, %)	25, 27.8	28, 35	0.33
Rh			0,81
pozitif (n, %)	81, 90	71, 88.7	
negatif (n, %)	9, 10	9, 11.3	

**Tablo 2.** Akut Graft Versus Host Hastalığında Yaşayan ve Exitus Olanların Fibrinojen ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Yaşayan (Survivors)	Yaşamayan (Non-survivors)	p
Fibrinojen, nakil günü (mg/dL)	292.5 (133-776)	279.5 (117-575)	0.18
Fibrinojen, GVHD günü (mg/dL)	270 (130-665)	161 (66-482)	< 0.001
Fibrinojen, GVHD+7. gün (mg/dL)	327.38 ± 122.89	267.42 ± 116.23	0.001
Fibrinojen, GVHD+14. gün (mg/dL)	315.5 (124-621)	296.5 (88-808)	0.053
Fibrinojen, GVHD+28. gün (mg/dL)	355.53 ± 118.25	332.105 ± 137.01	0.25
Ürik asit, nakil günü (mg/dL)	3.9 (1-10)	3.3 (1.2-8.2)	0.24
Ürik asit, GVHD günü (mg/dL)	3.3 (1-8.6)	3.03 (0.8-10.4)	0.004
Ürik asit, GVHD+7. gün (mg/dL)	3.35 (0.8-10.5)	2.7 (1-9.1)	0.001
Ürik asit, GVHD+14. gün (mg/dL)	4 (0.8-10.2)	2.9 (0.9-7.4)	< 0.001
Ürik asit, GVHD+28. gün (mg/dL)	4.3 ± 1.58	3.44 ± 1.49	< 0.001

**Tablo 3.** Akut Graft Versus Host Hastalığında Yaşayan ve Exitus Olanların GVHH Çeşitleri ve Tedavilerinin Karşılaştırılması

	Yaşayan (Survivors) (n=90)	Yaşamayan (Non-survivors) (n=80)	p
Gilt GVHH	64, 71.1	50, 62.5	0.25
grade (n=114)			0.18
2	29, 45.3	17, 34	
3	32, 50	25, 50	
4	4, 6.2	8, 16	
GİS GVHH	23, 25.5	38, 47.5	0.004
grade (n=61)			0.281
2	10, 43.5	15, 39.4	
3	12, 52.2	16, 42.1	
4	1, 4.3	7, 18.4	
Karaciğer GVHH	42, 46.6	27, 33.8	0.12
grade (n=69)			0.72
2	18, 42.9	12, 44.4	
3	23, 54.7	15, 55.5	
4	1, 2.4	0	
Akciğer GVHH	1, 1.1	1, 1.3	1
grade (n=2)			1
2	1, 100	1, 100	
GVHH Profilaksisi ve Tedavisi			
Siklosporin	90, 100	80, 100	-
MMF	41, 45.5	32, 40	0.53
Kortikosteroid	90, 100	80, 100	-
Takrolimus	1, 1.1	7, 8.7	0.027
Metotreksat	90, 100	80, 100	-
Fotoferez	23, 25.5	35, 43.8	0.015
Mezenkimal kök hücre	18, 20	29, 36.3	0.025
Ruksolitinib	12, 13.3	5, 6.3	0.2
İmatinib	12, 13.3	6, 7.5	0.32

**Tablo 4.** Akut Graft Versus Host hastalığında mortaliteye etki eden faktörlerin tek ve çok değişkenli regresyon analizleri

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	HR	%95 CI	p	HR	%95 CI	p
Fibrinojen GVHH günü	0,988	0,985 - 0,992	<0,001	0,988	0,985 - 0,992	<0,001
Fibrinojen GVHH 7. gün	0,996	0,994 - 0,998	0,001			
Ürik asit GVHH günü	0,846	0,737 - 0,997	0,023			
Ürik asit GVHH 7. gün	0,779	0,667 - 0,910	0,002			
Ürik asit GVHH 14. gün	0,722	0,615 - 0,848	<0,001	0,778	0,668 - 0,907	0,001
Ürik asit GVHH 28. gün	0,708	0,599 - 0,836	<0,001			
Fotoferez	1,560	1,002 - 2,428	0,049			
Mezenkimal Kök Hücre	1,832	1,160 - 2,892	0,009			
Takrolimus	3,456	1,584 - 7,539	0,002			
GİS GVHH	2,221	1,429 - 3,451	<0,001			

**Notlar:** Çalışmamızı sisteme yüklediğimizde karakter sınırı olduğu için verilerimizi maalesef kısaltarak yazdık. Standart sapma, minimum-maximum değerler ve regresyon analizlerinde %95 CI değerlerini yazamadık. Keza yine fibrinojen ve ürik asit değerlerimizin birimi olan mg/dLy de belirtmedik.

## ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

### SS-25

### Referans Numarası: 73

#### MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN SARKOPENİ GELİŞMESİ VE SARKOPENİN ARTMASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Ufuk Demirci<sup>1</sup>, Ülkü Korkmaz<sup>2</sup>, Elif Gülsüm Ümit<sup>1</sup>, Gülay Durmuş Altun<sup>2</sup>, Ahmet Müzaffer Demir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı

**Giriş:** Klonal plazma hücre hastalığı olan Multipl Miyelom (MM) hematolojik kanserler arasında 2. sıklıkta olup, hastaların büyük çoğunluğu 60 yaş üzerinde ve ortalama yaş 66 yaşır. Yaşlanan popülasyonun bir kanseri olan MM hastalarında komorbiditelerin, fizyolojik rezervlerin durumu, fiziksel, sosyal ve psikolojik açıdan hastanın performansının değerlendirilmesi standart bakımın bir parçası olmalıdır.

Sarkopeni, yaşa bağlı kas miktarı ve kalitenin kaybı olarak tanımlanabilir. Daha önce, MM hastalarında kasların hem miktarını hem de kalitesini değerlendirmek için, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve F-18 FDG Pozisyon Emisyon Tomografisi (PET) / BT'nin metabolik kompartmanını kullanarak sarkopeni varlığını araştırmıştık. Bu çalışmamızda MM hastalarında sarkopeninin gerçekten oldukça sık olduğunu, otonom nöropati ve düşme dahil hastalık sonuçlarıyla ilişkili olduğunu gözlemledik (1). Bu bakış açısı doğrultusunda, yoğun bir tedavi olarak görülebilecek olan, otolog kök hücre nakli (OKHN)'nin bu hastalarda sarkopeni oluşmasına ve var olan sarkopeniye etkisinin araştırmayı hedefledik.

**Yöntemler:** Çalışma kurgusu ve veri toplanması: Daha öncesinde Trakya Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalında 3-4 kurs birinci basamak tedavi (Bortezomib-Siklofosamid and Deksametasone, CyBorD) almış ve OKHN için uygun olan 45 MM hastası çalışmaya dahil edildi. Remisyon statüsünü belirlemek için OKHN öncesinde ve 120 gün sonrasında çekilen F-18 FDG PET görüntülemelerini inceledik. OKHN açısından uygun olmayan ve veya başka sıra- kurtarma tedavileri alan hastalar hariç tutuldu. Dosyalarından

hastaların yaş, cinsiyet, komorbiditeleri, evrelemeleri ve risk kategorileri gibi demografik özellikler incelenerek kaydedildi.

**Görüntülemelerin değerlendirilmesi:** PET / CT görüntüleri, hastaların klinik seyirinden habersiz olan, ortak yazar UC (PET / CT taramasında beş yıldan fazla deneyimli ve kurul sertifikalı nükleer tıp doktoru) tarafından geriye dönük olarak değerlendirildi. Her hastada, OKHN öncesi ve sonrasındaki PET/CT görüntülerinde, L3 vertebra seviyesindeki psoas kası üzerindeki volumetrik alan hesaplandı. Eksenel, sagittal ve koronal düzlemde ekstra kas dokusunu önlemek için görsel kontrol yapıldı. BT görüntüsünden, dokuların Hounsfield biriminden (HU) ve aynı kesitten PET görüntüsünden metabolik hacim (MV) ve total lezyon glikolizi (TLG) hesaplandı. Hasta duruşundan ve kişisel kas kullanım alışkanlıklarından kaynaklanabilecek hataları önlemek için hem sağ hem de sol kas gruplarından ölçümler yapılarak aritmetik ortalama değerleri kaydedildi.

**İstatistiksel Yöntemler:** Tüm veriler SPSS sürüm 20 ile analiz edildi. Parametrelerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Hastaların özelliklerini değerlendirmek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Yaş grupları, cinsiyet, tedavi öncesi ve sonrası kas ölçümlerindeki değişiklikleri değerlendirmek için T testi ve Anova analizi kullanıldı. Çalışma grubunun gücünü belirlemek için post-hoc analiz yapıldı.

**Sonuçlar:** Hastaların ortalama yaşı 57'di (28-73 yaş). Hastaların %55,6'sı 60 yaş altında idi ve 16 hasta kadındı. %20'sinde genetik olarak kötü risk faktörü varken, %60'ı ISS III olarak değerlendirildi. Tanı anında %86,7'sinde litik lezyon vardı. 45 hastanın 41'i OKHN hazırlık aşamasında 200 mg melfelan 4 hasta 140 mg melfelan aldığı görüldü. Hastaların genel bilgileri Tablo -1'de ayrıntılı verildi (Tablo -1).

Hastaların yaşa göre kas bileşenleri değerlendirildiğinde 60 yaş altı ve üzeri hastalarda Lomber BT'de HU, total lezyon glikolizi ve metabolik volümün kendi yaş grubuna göre sarkopeni açısından anlamlı olduğunu gördük. Bu anlamlı değişiklik femoral kaslarda saptanmadı (Tablo -2). Hastalarda yine Lomber alanda, HU ve total lezyon glikolizi ölçekleri kullanıldığında, OKHN sonrasında anlamlı derecede Sarkopeninin arttığını gözlemledik (Tablo -3).

**Anahtar kelimeler:** Sarkopeni Multiple Miyelom

#### Kaynaklar

Umit EG et al Evaluation of Sarcopenia with F-18 FDG PET/CT and relation with disease outcomes in patients with multiple myeloma. European Journal of Cancer Care Aug 2020 doi: 10.1111/ecc.13318

Yaş (ortalama, yıl)		Hasta sayısı (%)
Yaş Grubu		57 (SD 8,9) (28-73 yaş)
<60		25 (% 55,6)
60-70		19 (% 42,2)
70-80		1 (% 2,2)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)		16/29
Hastalık tipi		
	IgG	32 (%71,1)
	IgA	11 (%24,4)
	Hafif zincir	2 (%4,4)
Genetik Kategori		
	Standart	36 (%80)
	Kötü	9 (%20)
Litik kemik lezyonları		39 (%86,7)
ISS Evre		
	I	6 (%13,3)
	II	12 (%26,7)
	III	27 (%60)
Melfalan dozu (140 mg/200 mg)		4/41

Yaş Grubu	Lomber BT	Lomber MTV	Lomber TLG	Femoral BT	Femoral MTV	Femoral TLG
<60 yaş	4,78 (SD 4,02) p=0,000	562,48 (SD 1286,67) p=0,039	1149,68 (SD 607,18) p=0,000	0,92 p=0,613	-385,64 p=0,101	-243,63 (p=0,121)
>60 yaş	4,73 (SD 3,92) p=0,000	-181,42 (p=0,063)	334,34 (SD 35,19) p=0,001	-0,68 (p=0,567)	231,94 (p=0,292)	404,05 (p=0,168)

BT temelli (HU)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
Lomber	85,68 (SD 9,86)	80,86 (SD 10,33)	0,000
Femoral	94,37 (SD 9,65)	94,31 (SD 10,64)	0,953
<b>Metabolik volüm (mm3)</b>			
Lomber	5289,66 (SD 1405,13)	5053,77 (SD 1392,62)	0,139
Femoral	3811,28 (SD1737,5)	3944,93 (SD 1677,99)	0,409
<b>Total Lezyon Glikolizi</b>			
Lomber	4656,68 (SD 2164,84)	3872,00 (SD 1887,12)	0,000
Femoral	3257,00 (SD 1779,58)	3251,22 (SD 1625,51)	0,970

#### Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

#### SS-26

#### Referans Numarası: 74

### HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUK HASTALARDA ORAL MUKOZİT SIKLIĞI VE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Suar Çaklı Kılıç<sup>1</sup>, Funda Tekkeşin<sup>1</sup>, Buşra Kara Yiğit<sup>1</sup>, Ezgi Bektaş<sup>1</sup>, Begüm Şirin Koç<sup>1</sup>, Ülkü Miray Yıldırım<sup>1</sup>, Bahriye Akkaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sbü Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kit Ünitesi

**Giriş:** Oral mukozit (OM), kanser tedavisinin yaygın bir toksisitesidir. Bu komplikasyon kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) ve hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik bulgular hafif ağrı ve eritemden ağırlı şiddetli ülserasyonlara kadar değişmektedir. HKHN yapılan hastalarda OM sık görülmekte olup gelişiminde rol oynayan birçok faktör bulunmaktadır. Şiddetli OM yeme, yutma ve konuşma güçlüklerine neden olarak hastanın günlük işlevlerini ve yaşam kalitesini bozmaktadır.

**Materyal Metod:** Hastanemiz çocuk kemik iliği nakil ünitesinde Mart 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında 29 hastaya 30 HKHN yapılmıştır. Bu hastaların tanıları, hazırlık rejimleri, risk faktörleri, klinik ve laboratuvar özellikleri, beslenme durumları, mukozit derecesi, profilaktik ve tedavi edici ilaçlar, mukozit ağırlığı ve düzleme zamanı arasındaki ilişki retrospektif olarak incelenmiştir. Mukozit derecelendirilmesi NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) kriterlerine göre klinik ve fonksiyonel olarak yapılmıştır.

**Bulgular:** Hastalarımızın 15'i erkek, 14'ü kız, yaşları 8ay-210 ay (median:58 ay) arasındadır. Allojeneik nakil sayısı 27, otolog nakil sayısı ise 3'dür. HKHN öncesinde 22 hasta malign olmayan, 8 hasta malign nedenlerle tedavi edilmiştir. Hazırlık rejimi 23 hastaya myeloablative (MA), 5 hastaya nonmyeloablative (NMA) olarak düzenlenmiş, SCID (T-, B-, NK+) tanı 2 hastaya kemoterapi verilmemiştir. Nakil öncesi tüm hastalara diş hekim muayenesi, 4 hastaya diş çekimi yapılmıştır. Kliniğimizde tüm hastalara rutin ağız bakımı olarak %0,9 NaCl + %8,4 NaHCO<sub>3</sub> (5 ml+5 ml) 4x1, benzidamin gargara 4x1, nistatin oral solüsyon 4x1 uygulanmıştır. Sakız çiğneyebilen hastalara şekerless sakız çiğnemeleri söylenmiş, trombosit değerleri uygun olan hastaların dişlerini fırçalamalarına izin verilmiştir. Hastaların 5'ine kalsiyum ve fosfat içeren ağız bakım solüsyonu verilmiştir. Mukozit sırasında tüm hastalara novocain-gliserin solüsyonu, evre 3-4 mukozit olgularında tramadol ve transdermal fentanil uygulanmıştır. Hastaların nötropeni süreleri, mukozit derecesi, düzleme süreleri tabloda belirtilmiştir. (Tablo 1, tablo 2) Mukozit sırasında 15 hastada ateş yüksekliği olup 1 hastada kan kültüründe staph. Hominis üremiştir. Bu dönemde 14 hastada 3. Kuşak sefalosporin ve glikopeptid birlikte kullanılmış diğer hastalara monoterapi verilmiştir. Tüm hastalara nakil öncesi antifungal profilaksi başlanmış olup 9 hastada mukozit sürecinde amfoterisin B, kaspofungin ve voricanazol tedavisine geçilmiştir. Fanconi AA, konjenital nötropeni ve beta talasemi tanısıyla nakil yapılan hastalarda ağır mukozit görülmüştür. Fonksiyonel ağır mukoziti olan 3 hasta nazogastrik sonda ile beslenmiştir. Mukozit nedeniyle 3 hastada 1-3 kg, 8 hastada 500 gr-1 kg arasında ağırlık kaybı saptanmıştır.

**Tartışma ve Sonuç:** HKHN yapılan hastalarda mukozit profilaksisi ve tedavisi hastaların hayat kalitesinin artırılması ve enfeksiyonların önlenmesinde çok önemlidir. MA hazırlık rejimi verilen hastalarda mukozit sıklığı ve derecesi artmaktadır. Çalışmamızda bu hastalarda mukozit derecesi yüksek ve iyileşme süresi uzun bulunmuştur. Klinik mukozit puanı düşük

olan bazı olgularda fonksiyonel mukozit puanı yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda ağız bakımının düzenli yapılması çok önemlidir. Ağız bakımında kullanılan ilaçların ağız florasını minimal etkileyen ilaçlar olması mukozit iyileşmesini kolaylaştırmaktadır. Mukozitlerin iyileşmesinde en önemli faktörlerden biri hastanın nötropeniden çıkmasıdır. Çalışmamızda da nötropeniden çıkan hastaların hızlı iyileşme sürecine girdiği görülmüştür. Hastaların oral beslenmesinin sürdürülmesi ve bu dönemde parenteral nutrisyona devam edilmesi önemlidir. Eşlik eden enfeksiyon profilaksi ve tedavileri prognozda önemli rol oynamaktadır.

Sonuç olarak; ağız florasını bozmadan yapılan ağız bakımı uygulamaları, antifungal profilaksi ve beslenmenin düzenlenmesi mukozit önlenmesinde en önemli faktörlerdir.

**Anahtar kelimeler:** mukozit, kök hücre nakli

#### Kaynaklar

- Lalla RV, Bowen J, Barasch A et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer 2014 May 15;120(10):1453-61.
- Çakmak S, Nural N. Kemoterapi ve Radyoterapi Alan Hastalarda Oral Mukozit: Bir Gözden Geçirme. DEUHFED 2020, 13 (3), 185-194

**Tablo 1.** Nötropeni süresi ve engraftman zamanı

Gün	Nötropeni başlangıcı	Ağır nötropeni	Nötropeni devam Süresi	Nötrofil engraftmanı	Trombosit Engraftmanı
En erken- en geç	-11/+5	-9/+7	28/7	+10/+20	+10/+30
Median	-3	-1	18	+12	+17

**Tablo 2.** Mukozit şiddeti ve düzelme süresi

Mukozit şiddeti (klinik) Evre /n	Mukozit şiddeti (fonksiyonel) Evre /n	Mukozit düzelme süresi
Evre 1: 7 Evre 2: 4 Evre 3: 7 Evre 4: 0	Evre 1: 4 Evre 2: 4 Evre 3: 12 Evre 4: 1	Max: 25 gün Min: 6 gün Median:12

#### ■ Kronik Lösemi ve Diğer Miyeloproliferatif Bozukluklar

### SS-27 Referans Numarası: 76

#### JUVENİL MYELOMONOSİTİK LÖSEMİDE ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ DENEYİMİMİZ

Canan Albayrak<sup>1</sup>, Davut Albayrak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

<sup>2</sup>Samsun Medicalpark Hastanesi

Juvenil myelomonositik lösemi (JMML) erken çocukluk çağında nadiren görülen klonal myeloproliferatif bir hastalıktır. Beyaz küre ve monosit yüksekliği, hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, hemoglobin F yüksekliği ile seyrederek, yılda 1,2 milyonda bir görülür. Allojeneik kök hücre nakli kesin tedavi yöntemidir.

İki merkezde JMML tanısı koyduğumuz on hasta oldu. Mutasyon sonuçları; beş hastada NRAS mutasyonu, iki hastada PTPN-11 mutasyonu, bir hastada KRAS mutasyonu, bir hastada nörofibromatosis tip 1, bir hastada da Noonan sendromu fenotipi olup mutasyon tespit edilemedi. Bunlardan üçüne henüz nakil yapılmadı. Bir hastaya dış merkezde geç dönemde nakil planlandı, ancak yapılamadan kaybedildi. Diğer altı hastaya ünitemizde kök hücre nakli yapıldı. Sonuçlar değerlendirildi.

Hastaların başvuru şikayeti ateş, döküntü ve huzursuzluk idi. Ortanca başvuru yaşı 24 ay (3-50 ay), başvuru ile tanı arasındaki süre ortanca bir ay (10 gün-17 ay) idi. Tanıda ortanca beyaz küre sayısı 35 000/mm<sup>3</sup>(6110-17920), monosit sayısı 4200/mm<sup>3</sup>(1860-6000), trombosit sayısı 110 000/mm<sup>3</sup>(65000-350 000), hemoglobin düzeyi 9 g/dl, ortanca hemoglobin F düzeyi %24 (3.2-33.1) Tanıdan kök hücre nakline kadar geçen süre ortanca sekiz ay (2-10 ay) idi. Altı hastanın beşine bir kez, birine iki kez, toplamda yedi kez kök hücre nakli yapıldı.

Nakillerin üçünde HLA tam uygun kardeş verici, dördünde ise akraba dışı verici kullanıldı. Hepsinde periferik kök hücre kaynağı kullanıldı. Hastalara hazırlık rejimi olarak Busulfan (0,8 mg/kg/doz, toplam 16 doz, dört günde), melfalan (140 mg/m<sup>2</sup> bir gün) ve siklofosfamid (120 mg/kg) içeren myeloblatif protokol kullanıldı.

Nakil sonrası hepsinde nötrofil ve trombosit engraftmanı elde edildi. Kimerizm takibinde dört hastada tam kimerizm elde edildi, klinik ve hematolojik düzelme görüldü. Bir hastada azalan kimerizm ile %30 kimerizm de kaldı, klinik ve hematolojik remisyon elde edildi, tekrar nakil planlanmadı. Bir hastada birinci ay kimerizmi çok düşüktü, sekiz ay sonra ikinci nakil yapıldı. Birinci ve ikinci ay kimerizmi tam olarak elde edildi. Sonrasında relaps ile altıncı ayda kaybedildi. Nakil sonrası ortanca takip süresi 50 aydır (20 ay- 100 ay). Kaybedilen bir hastamız dışındaki diğer hastalarımız hastaliksiz yaşıyor, hastalarımızın %83'ü bir nakil ile remisyonunda, bunlardan sadece birinde düşük kimerizm mevcut, ancak klinik ve hematolojik olarak remisyonunda izlenmektedir.

JMML çocukluk çağında görülen nadir bir kronik lösemi tipidir. Erken tanı konularak mutasyon çalışması yapılarak belirli mutasyonu taşıyan hastaların allogeneik kök hücre nakli için hızla hazırlanması gereklidir. Nakil erken dönemde planlanır ve yapılırsa kür şansı yüksektir. Nakil sonrası relapslar %50 civarında görülebilir. İkinci nakil erken dönemde planlanmalıdır. JMML hastalarımızın erken tanı alması ve erken nakil planlanması sonuçları olumlu etkilemiştir.

**Anahtar kelimeler:** Juvenil myelomonositik lösemi, allojeneik kök hücre nakli

#### Kaynaklar

- Charlotte M. Niemeyer. JMML genomics and decisions. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30; 2018(1): 307-312.
- Caye A, Rouault-Pierre K, Strullu M, et al. Despite mutation acquisition in hematopoietic stem cells, JMML-propagating cells are not always restricted to this compartment [published correction appears in Leukemia. 2020 Jan 31;]. Leukemia. 2020;34(6):1658-1668. doi:10.1038/s41375-019-0662-y

#### ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

### SS-28 Referans Numarası: 79

#### ALLOJENİK HKHN YAPILAN ÇOCUK HASTALARDA VİTAMİN A DÜZEYİNİN OKÜLER GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINA ETKİSİ

Funda Bostancı<sup>1</sup>, İkbâl Ok Bozkaya<sup>1</sup>, Serkan Özmen<sup>1</sup>, Namık Yaşar Özbek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi

**Giriş:** Graft versus host hastalığı (GVHH), allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası morbidite ve mortalitenin sık görülen bir nedenidir (1). Graft-versus-host hastalığının göz tutulumu ise uzun dönemdeki morbiditenin yaygın nedenlerinden biridir ve hastaların %80'inde görülebilir.

Vitamin A yağda çözünebilen bir vitamindir ve oküler yüzeydeki epitel hücrelerinde RNA ve glikoprotein sentezinde gereklidir. Literatürde erişkin hastalarda vitamin A eksikliğinin oküler GVHH açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olup pediatrik hastalarda yapılmış bir çalışma yoktur. Çalışmamızda allojenik HKHN yapılan pediatrik hastalarda vitamin A seviyeleri ile oküler GVHH arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

**Materyal-Metot:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde Mart 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında allojenik HKHN sonrası poliklinik kontrolüne gelen 5-18 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, primer hastalığı, nakil tarihi, HLA uyumu, verilen CD 34+ hücre sayısı, kök hücre kaynağı, donöre G-CSF uygulanıp uygulanmadığı, hazırlık rejimi, GVHH profilaksisi, GVHH açısından organ tutulumları kaydedildi. Hastaların vitamin A düzeyleri nakil sonrası poliklinik kontrolünde bakıldı. Hasta ebeveynleri tarafından oküler yüzey hastalık endeksi (OSDI) anketi dolduruldu. Göz hastalıkları bölümünde deneyimli bir uzman tarafından hastalara Schirmer testi yapıldı ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) bakıldı.



**Sonuçlar:** Çalışmaya allojenik HKHN yapılan ve ebeveyn onayları alınan 78 pediatrik hasta dahil edilmiştir. Hastaların 46'sında GVHH gelişmiş olup, GVHH gelişmeyen 22 hasta nakil kontrol grubu olarak alınmıştır. Hastaların 28'inde akut GVHH, 35'inde kronik GVHH gelişimi gözlemlendi. Akut GVHH gelişen 28 hastanın 17'sinde GVHH kronikleşti. Oküler GVHH ise 9 hastamızda gelişti. Hastalarımızın OSDİ skorları değerlendirildiğinde skoru 15'in üzerinde olan 10 hastamız (%12,8) mevcuttu. Bu hastaların sadece 4'ünde Schirmer testi puanı <10 saptandı. Floresan göz kırma zamanı Schirmer testi düşük saptanan 10 hastanın 4'ünde <9 olarak saptandı (Tablo 1). Hastalarımızın vitamin A düzeyi ortalama  $450 \pm 185 \mu\text{g/L}$  (min-maks:  $76-1231 \mu\text{g/L}$ ) olup, 19 hastamızda (%24,3) vitamin A düzeyi düşük (<  $316 \mu\text{g/L}$ ) saptandı. Vitamin A düzeyi düşük olan hastalarımızın 2'sinde OSDİ skoru 15'in üzerinde, 1 hastamızda Schirmer ve GKZ düşük saptandı. Bu hastamız, GVHH olup vitamin A düzeyi 191 olarak saptandı. Oküler GVHH olan 9 hastanın ortalama vitamin A düzeyi  $429 \pm 163 \mu\text{g/L}$  (min-maks:  $197-654 \mu\text{g/L}$ ) iken, oküler GVHH olmayan 69 hastanın ortalama vitamin A düzeyi  $453 \pm 188 \mu\text{g/L}$  (min-maks:  $76-1231 \mu\text{g/L}$ ) idi (Tablo 2). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Graft versus host hastalığı gelişen 46 hastanın ortalama vitamin A düzeyi  $467 \pm 194 \mu\text{g/L}$  (min-maks:  $197-1231 \mu\text{g/L}$ ) iken GVHH gelişmeyen 22 hastanın ortalama vitamin A düzeyi  $429 \pm 173 \mu\text{g/L}$  (min-maks:  $76-728 \mu\text{g/L}$ ) idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

**Tartışma:** Allojenik HKHN yapılan hastaların %40-60'ında oküler semptomlar gözlenebilmektedir (2). Oküler GVHH' da primer tutulan organlar konjonktiva ve lakrimal glandlardır ve major klinik bulgu göz kuruluğudur. Vitamin A eksikliği ile oküler GVHH gelişimi arasında ilişki literatürde bildirilmiştir (3). Çalışmamızda nakil sonrasında erken dönemde bakılan vitamin A düzeyi düşüklüğü ile oküler GVHH gelişimi arasındaki ilişkiyi bakılmış olup oküler GVHH gelişen hastalarda vitamin A düzeyi gelişmeyenlere göre düşük bulunmasına rağmen istatistiksel fark saptanmamıştır. Pediatrik hastalarda vitamin A eksikliği ile oküler GVHH gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** okülerGVHH, vitamin A

#### Kaynaklar

1. Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, Eberwein P, Reinhard T, Bertz H, et al. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: Report from the German-Austrian-Swiss consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. Cornea [Internet]. 2012;31(3):299–310.
2. Anderson NG, Regillo C. Ocular manifestations of graft versus host disease. Curr Opin Ophthalmol. 2004;15:503-7.
3. Tong J, Hu R, Zhao Y, Xu Y, Zhao X, Jin X. Serum vitamin A levels may affect the severity of ocular graft-versus-host disease. Front Med. 2017;4(JUN).

**Tablo 1.** Göz muayenesi değerlendirilmesi

		n %
OSDI	<15	10(12,8)
Schirmer testi sağ göz	<5	1(1.3)
	5-10	3(3.8)
Schirmer Testi sol göz	<5	0
	5-10	4(5,1)
Floresan GKZ sağ göz	<5	2(2.6)
	5-6	1(1.3)
	7-9	2(2.6)
Floresan GKZ sol göz	<5	1(1.3)
	5-6	2(2.6)
	7-9	1(1.3)

**Tablo 2.** Oküler GVHH ile Vitamin A düzeyi arasındaki ilişki

		N	Vitamin A düzeyi (Ortalama $\pm$ SD)
Oküler GVHH	VAR	9	$429 \pm 163 \mu\text{g/Lt}$
	YOK	69	$453 \pm 188 \mu\text{g/Lt}$
GVHH	VAR	46	$467 \pm 194 \mu\text{g/Lt}$
	YOK	22	$429 \pm 173 \mu\text{g/Lt}$
	TOPLAM	78	$450 \pm 185 \mu\text{g/Lt}$

#### ■ Pediatrik Konular

### SS-29

### Referans Numarası: 82

#### ÇOCUK KEMİK İLİĞİ NAKLİ MERKEZİMİZDE KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MÜLTECİ VE YABANCI UYRUKLU HASTALARIN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Diilek Gürlek Gökçebay<sup>1</sup>, İkbâl Ok Bozkaya<sup>1</sup>, Özlem Arman Bilir<sup>1</sup>, Melek Işık<sup>1</sup>, Mehtap Kanbur<sup>1</sup>, Tekin Aksu<sup>1</sup>, Namık Yaşar Özbek<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Sbü Ankara Şehir Hastanesi Pediatrik Kit Ünitesi

**Giriş:** Türkiye, Ortadoğu ve Afrika ülkelerinden gelen mülteciler için başlıca varış ve geçiş ülkesidir. Suriye iç savaşının başlangıcından bu yana 3,5 milyondan fazla Suriyeli Türkiye'de geçici koruma statüsü altında bulunmakta ve bu kişilerin barınma, eğitim ve sağlık hizmetlerine erişimleri sağlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hastanemiz çocuk kemik iliği nakli ünitesinde, masrafları ülkemiz tarafından karşılanarak kök hücre nakli (KHN) yapılmış olan çocuk hastaların klinik açıdan değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Hastanemizde 2010-2021 yılları arasında KHN yapılmış yabancı uyruklu hastalar geriye dönük olarak incelendi.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda ortalama yaşı  $8,5 \pm 5,2$  yıl olan 65 hastaya yapılan toplam 70 KHN (relaps nedeniyle 1 hastaya 2 defa nakil, greft yetmezliği nedeniyle 3 hastaya 2, 1 hastaya 3 defa nakil) analiz edildi. Bunlardan 43 hasta Suriye'den gelen mülteci hastalar olup, diğerleri ikili anlaşmayla gelip masrafları ülkemizce karşılanan hastalardı [22 hasta; Afganistan (6), Yemen (2), Somali (1), Rusya (2), Arnavutluk (5), Azerbaycan (1), Filistin (1), Irak (1), İran (1) Kırgızistan (1), Moğolistan (1), Özbekistan'dan (1) gelmişti. 35 hastaya malignite (15 ALL, 7 AML, 2 bifenotipik lösemi, 3 JMML, 3 nöroblastom, 3 Hodgkin lenfoma, 2 nonHodgkin lenfoma) nedeniyle nakil yapılmış olup bunların 12'si relaps hastalık idi. 20 hasta malign olmayan hastalıklar (9 talasemi, 12 konjenital ve edinsel kemik iliği yetmezlikleri) ve 9 hasta immün yetmezlik (4 sık değişken immün yetmezlik, 2 ağır kombine immün yetmezlik, 2 kronik granulatöz hastalık, 1 lökosit adezyon defekti) nedeniyle KHN olmuştu. Vericiler 44 hastada akraba (33 kardeş, 6 anne, 4 baba, 1 amca), 13 hastada ise TÜRKKÖK aracılığı ile bulunan akraba dışı kişilerdi. Medyan 2 yıl izlem süresince 15 hasta (%25) kaybedildi, 11 hastanın ise kronik GVHH ile izlemine devam edilmektedir.

**Tartışma:** 2011 yılında başlayan Suriye savaşından sonra çok sayıda mülteci güney sınırından ülkemize giriş yapmış ve bunu Irak ve Afganistan'dan gelen göçmenler izlemiştir. Türkiye'de yaşayan Suriyeli nüfusunun çoğu 10-18 ve 25-34 yaşları arasındadır. Bu kişiler doğurganlık çağında olup özellikle akraba evliliği nedeni konjenital anemi ve immün yetmezlikler sıklıkla görülmektedir. Malign hastalıklar ise daha önce Kebudi ve ark. bildirdiği üzere Türk çocuklarına benzer sıklıkta görülmekte olup yaşam oranları da benzerdir. Ülkemiz ayrıca KHN imkanı olmayan ülkelerin hastalarına da bu olanağı sağlamaktadır. Sağlık personeli ve aileler bu süreçte uzun süreli hospitalizasyon, hijyen, tedaviye uyum, dil engelleri gibi sorunlarla karşı karşıya kalmışlardır.

**Anahtar kelimeler:** kök hücre nakli, çocuk, mülteci

#### Kaynaklar

- 1- Kebudi R, et al. Refugee children with cancer in Turkey. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):865-867.
- 2- Assi R, et al. Health needs and access to health care: the case of Syrian refugees in Turkey. Public Health. 2019 Jul;172:146-152.



Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri		
	n	%
Hasta Sayısı	65	100
Yaş (yıl, ortanca± SD)	8,5±5,2	
Nakil Sayısı	70	100
Cinsiyet (Kız/Erkek)	20/45	31/69
Geldiği ülke		
Suriye	43	66
Diğer	22	44
Sosyal güvence		
Mülteci	43	66
İkili Anlaşma	22	44

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri		
	n	%
Tanı Malign	35	53
-Relaps	12	18
-Remisyon	23	35
Non-malign	21	33
İmmün yetmezlik	9	14
Nakil tipi Uyumlu Akriba (Kardeş, anne, baba, amca)	39	60
Uyumlu Akriba Dışı	13	20
Otolog	8	12
Haploidantik	5	8
Kök hücre kaynağı		
Kemik iliği/Periferik kan	34/31	52/48
Hazırlık rejimi		
Myeloablatif/Nonmyeloablatif	55/10	85/15
Verilen CD34+ hücre sayısı (106/kg, aralık)	2,7 (0,6-12,7)	
Verilen çekirdekli hücre sayısı (108/kg, aralık)	6,1 (1,2-14)	
Nötrofil engraftmanı (median gün, aralık)	13,5 (10-23)	
Platelet engraftmanı (median gün, aralık)	18 (12-55)	
aGVHH	10	15
kgVHH	11	17
Takip süresi (median yıl, aralık)	2,04 (0,6-9,8)	
Son durum : Yaşayan/Eksitus	50/15	75/25
2010-2021 yıllarında ünitemizde yapılan toplam KHN sayısı	421	100
Nakil nedeni: Malign/Nonmalign/İmmünyetmezlik	247/132/42	59/31/10
Son durum : Yaşayan/Eksitus	319/102	76/24

**Notlar:** Bu çalışma mülteci ve yabancı uyruklu hastaların KHN sorunlarını ortaya koymasından ilgilidir.

## ■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

SS-30

Referans Numarası: 84

### TALASEMİLİ HASTALARDA NAKİL SONRASI GENEL, TALASEMİSİZ, TALASEMİ-GVHD OLMASIZIN YAŞAM ORANLARI VE BU ORANLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER, TÜRKİYE SONUÇLARI

Akif Yesilipek<sup>1</sup>, Tphd Pediatrik Kök Hücre Nakil Grubu Üyeleri Adına.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tphd Pediatrik Kök Hücre Nakli Alt Grubu

Talasemi majörlü (TM) hastalarda allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)'nin amacı, hastalığın doğal seyri boyunca gelişebilecek geri dönüşü olmayan organ hasarını önlemektir. Birçok yayında HKHN uygulanan talasemi hastalarında, yüksek genel ve talasemisiz sağkalım oranları bildirilmiştir. Malign olmayan bir hastalık olması nedeniyle son yıllarda GVHD'siz sağkalım da anlam kazanmıştır.

Bu yazıda, Türk Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Grubu adına beta talasemi hastalarında HKHN sonuçlarının ulusal verilerini sunmak amaçlanmıştır.

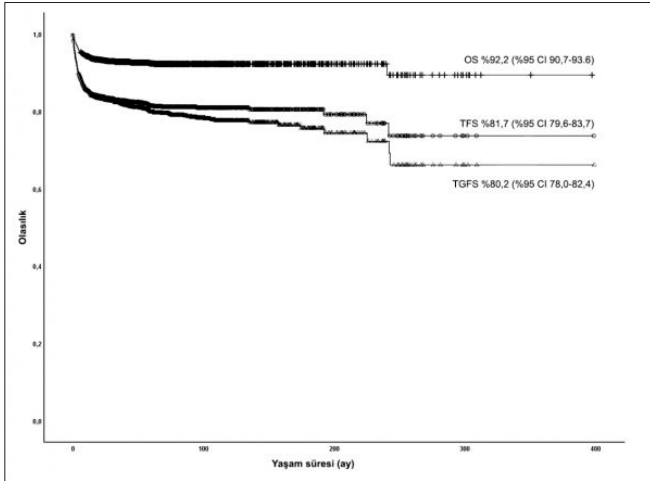
**Hastalar ve Yöntem:** Ocak 1991'den Aralık 2019'a kadar, 26 pediatrik nakil merkezinde HKHN uygulanan 1490 TM hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya sadece ilk nakil sonucu alındı. Tüm hastalar transfüzyona bağımlıydı. Klinik veriler çalışmaya katılan tüm merkezlerden bir SPSS veri formu ile geriye dönük olarak toplandı.

**Sonuçlar:** Hastaların nakil öncesi ve nakil ile ilgili özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Hastaların medyan izlem süresi 66 aydı (6- 397 ay aralığında). HSCT sırasındaki hastaların yaşı 1-29 yaş arasında, median 7 yaş olarak bulundu. Beş yıllık yaşam analizleri için tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 2'de görülmektedir. Tüm olgular değerlendirildiğinde genel yaşam (OS) %92,2, talasemisiz yaşam (TFS) %81,7, talasemi-GVHD olmaksızın yaşam (TGFS) %80,2 bulundu. Tek değişken analizinde 2010 yılından sonra nakil yapılan hastalarda OS, TFS, TGFS oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Nakil yaşı <7 yıl olan ve 100'den fazla nakil yapılan bir merkezde nakil olan hastalarda TF ve TGFS oranları daha iyiydi. Donör tipine göre bakıldığında ise kardeş dışı akraba vericiden yapılan nakillerde (MRD) her 3 yaşam oranları da düşük bulundu. Kardeş (MSD) ve akraba dışı verici (MUD) karşılaştırıldığında ise OS ve TGFS farklı bulunmadı ancak MUD vericilerden yapılan nakillerde TFS anlamlı olarak daha yüksekti. cGVHD varlığında OS daha düşük olmasına rağmen TFS'in etkilenmediği görüldü. Kardeş vericilerde kemik iliği kullanımı yaşam sonuçlarını olumlu etkiliyordu. Tüm nakiller değerlendirildiğinde ise kök hücre kaynağının OS ve TGFS üzerine etkili olduğu TFS'ise etkilemediği görülmüyordu. Akraba dışı nakillerde 9/10 vericiler ile 10/10 vericiler karşılaştırıldığında 9/10 uyumlu vericilerden yapılan nakillerde TFS ve TGFS anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Çoklu analiz sonuçlarında ise, cGVHD varlığı, MRD ve periferik kan kullanımı ile 100'den az nakil deneyiminin OS'ise etkilemediği ancak TFS ve TGFS oranlarını olumsuz etkilediği, 2010 yılından sonra yapılan nakillerde ve 7 yaşından küçük olgularda ise OS, TFS ve TGFS değerlerinin anlamlı olarak daha iyi olduğu görüldü (Tablo 3).

**Tartışma:** Çalışmamız yüksek olgu katılımı ile ülke sonuçlarımızı göstermesi yönünden önemlidir. Günümüzde HKHN sonuçlarının değerlendirilmesinde talasemisiz yaşam kriteri yeterli olmamakta aynı zamanda yaşam kalitesini belirleyen cGVHD'siz yaşam ve bunu etkileyen faktörlerin de göz önünde tutulması önem kazanmaktadır. Çalışma sonuçlarımızın bu konuya ışık tutacağına ve talasemi majör hastalarımızın HKHN sonrası yaşam kalitesinin artırılmasına önemli katkılarda bulunacağına inanıyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Talasemi major, Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Türkiye Resimler :



Şekil 1. Yaşam eğrileri

Tablo 1. Hastaların Klinik Özellikleri

Hasta sayısı	1490
Erkek/Kız	791/699
Medyan yaş	7 yıl (1-29 yıl)
Medyan izlem	66 ay (6-397 ay)
Transplant zamanı	
2010 öncesi	255
2010 sonrası	1235
Merkez deneyimi	
<100 hasta	599
>100 hasta	891
Kök hücre kaynağı	
Kemik iliği	971
Periferik kan	383
Kemik iliği + Kordon kanı	118
Bilinmeyen	18
Donör tipi	
Kardeş	1034
Akraba	200
Akraba dışı	256
Akraba dışı verici HLA uyumu	
9/10	45
10/10	211
cGVHD	
Var	133
Yok	1357

Tablo 2. 2.5 yıllık yaşam analizleri için tek değişkenli analiz

	n	OS	p	TF	p	TGFS	p
Tüm hastalar	1490	%92,2 (%95 CI 90,7-93,6)		%81,7 (%95 CI 79,6-83,7)		%80,2 (%95 CI 78,0-82,4)	
<7 yaş	776	%93,6 (%95 CI 91,8-95,3)	0,06	%83,7 (%95 CI 80,9-86,4)	0,02	%82,5 (%95 CI 79,6-85,3)	0,01
>7 yaş	714	%90,6 (%95 CI 88,4-92,9)		%79,5 (%95 CI 76,4-82,5)		%77,7 (%95 CI 74,6-81,0)	
Erkek	791	%91,7 (%95 CI 89,7-93,7)	0,44	%80,4 (%95 CI 77,5-83,2)	0,12	%79,4 (%95 CI 76,5-82,4)	0,40
Kız	699	%92,8 (%95 CI 90,8-94,8)		%83,1 (%95 CI 80,2-86,0)		%81,1 (%95 CI 78,1-84,2)	
MSD	1034	%92,7 (%95 CI 91,0-94,3)	0,08	%81,6 (%95 CI 79,2-84,0)	<0,01	%81,1 (%95 CI 78,7-83,6)	<0,01
MRD	200	%88,2 (%95 CI 83,5-92,9)		%74,8 (%95 CI 68,6-81,0)		%73,0 (%95 CI 66,5-79,4)	
MUD	256	%94,0 (%95 CI 91,0-96,9)		%88,4 (%95 CI 84,4-92,4)		%82,5 (%95 CI 77,3-87,7)	
<2010	255	%87,1 (%95 CI 83,0-91,3)	<0,01	%71,4 (%95 CI 65,8-76,9)	<0,01	%71,4 (%95 CI 65,8-76,9)	<0,01
>2010	1235	%93,2 (%95 CI 91,8-94,7)		%83,9 (%95 CI 81,7-86,0)		%82,0 (%95 CI 79,7-84,3)	
<100 hasta	599	%91,1 (%95 CI 88,6-93,5)	0,26	%77,9 (%95 CI 74,3-81,4)	<0,01	%76,6 (%95 CI 73,0-80,2)	<0,01
>100 hasta	891	%92,9 (%95 CI 91,2-94,6)		%84,1 (%95 CI 81,7-86,6)		%82,4 (%95 CI 79,8-85,0)	
cGVHD yok	1357	%92,8 (%95 CI 91,4-94,2)	0,03	%81,2 (%95 CI 79,0-83,4)	0,11	%80,2 (%95 CI 78,0-82,4)	
cGVHD var	133	%86,7 (%95 CI 80,5-93,0)		%86,0 (%95 CI 79,8-92,3)			
Kardeş							
KI	731	%93,8 (%95 CI 92,0-95,6)	<0,01	%82,1 (%95 CI 79,1-85,1)	0,02	%81,6 (%95 CI 78,6-84,6)	0,02
PK	169	%85,5 (%95 CI 80,1-90,9)		%73,2 (%95 CI 66,4-80,0)		%72,5 (%95 CI 65,5-79,5)	
Akraba dışı							
KI	125	%91,9 (%95 CI 86,9-96,9)	0,19	%83,7 (%95 CI 77,1-90,3)	0,03	%81,6 (%95 CI 74,4-88,8)	0,36
PK	131	%95,9 (%95 CI 92,3-99,5)		%92,9 (%95 CI 88,3-97,5)		%82,4 (%95 CI 74,0-90,8)	
Akraba dışı							
9/10	45	%87,7 (%95 CI 77,1-98,3)	0,09	%74,3 (%95 CI 60,7-87,9)	<0,01	%66,2 (%95 CI 49,8-82,6)	<0,01
10/10	211	%95,1 (%95 CI 92,1-98,1)		%91,3 (%95 CI 87,3-95,3)		%85,7 (%95 CI 80,3-91,1)	
Tüm hastalar							
Kök hücre							
KI	971	%93,0 (%95 CI 91,2-94,8)	0,02	%81,1 (%95 CI 78,3-83,7)	0,13	%80,1 (%95 CI 77,3-82,9)	0,02
KI+KK	118	%95,8 (%95 CI 92,0-99,6)		%89,0 (%95 CI 84,2-93,8)		%89,0 (%95 CI 83,2-94,8)	
PK	383	%88,9 (%95 CI 85,5-92,3)		%80,3 (%95 CI 76,1-84,5)		%77,0 (%95 CI 72,4-81,6)	

Tablo 3. Çok değişkenli analiz

	OS		TFS		TGFS	
	HR (%95 CI)	p	HR (%95 CI)	p	HR (%95 CI)	p
7 yaşa altına göre						
7 yaş üstünde	1,5 (1,0-2,2)	0,04	1,4 (1,1-1,7)	<0,01	1,4 (1,1-1,8)	<0,01
cGVHD olmamasına göre						
cGVHD	1,5 (0,9-2,6)	0,12	0,6 (0,4-1,0)	0,07	-	
MSD'e göre						
MRD	1,5 (0,9-2,6)	0,10	1,6 (1,1-2,2)	<0,01	1,8 (1,3-2,4)	<0,01
MUD	0,9 (0,5-1,7)	0,83	0,9 (0,6-1,3)	0,45	1,1 (0,7-1,5)	0,77
KI'e göre						
KI+KK	0,6 (0,2-1,5)	0,30	0,5 (0,3-0,9)	0,04	0,5 (0,3-0,9)	0,03
PK	1,3 (0,8-2,0)	0,27	0,9 (0,7-1,2)	0,49	1,0 (0,7-1,3)	0,88
2010 öncesi nakillere göre						
2010 sonrası nakiller	0,5 (0,3-0,8)	<0,01	0,5 (0,4-0,7)	<0,01	0,6 (0,5-0,8)	<0,01
100'den az nakillere göre						
100'den fazla nakil yapanlarda	0,7 (0,5-1,0)	0,12	0,7 (0,5-0,9)	<0,01	0,7 (0,6-0,9)	<0,01

## ■ Hematopoietik Kök Hücreler

## SS-31

## Referans Numarası: 85

## COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Zeynep Tuğba Güven<sup>1</sup>, Ali Ünal<sup>1</sup>, Leylagül Kaynar<sup>1</sup><sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

**Giriş ve Amaç:** Yeni koronavirüs (COVID-19) salgını, günümüzün küresel sağlık krizi ve bu yüzyılda karşılaştığımız en büyük tehdittir. Türkiye, COVID-19 pandemisinden çok etkilenen ülkelerden biridir ve ülkede 18 Şubat itibarıyla 2.500.000'den fazla vaka, 27.000'den fazla ölüm bildirilmiştir. Kanser, COVID-19 enfeksiyonu için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Kemik iliği nakli için de miyeloblatif hazırlama rejimleri ve immüno-supresif tedaviler nedeniyle ciddi bir tehlike oluşturur. Çalışmamızda ülkemizde ilk vakanın görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinden itibaren merkezimizde yaptığımız hematopoietik kök hücre nakillerini, pandeminin kök hücre nakli sürecini nasıl etkilediğini ve bu konudaki deneyimlerimizi sunmayı amaçladık.

**Materyal -Method:** Çalışmamıza 11 Mart 2020 -3 Şubat 2021 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Merkezi'nde otolog ve allojenik nakil yaptığımız 90 hastayı dahil ettik. Nisan 2020 tarihinden itibaren nakil amacıyla yatırdığımız her hastaya ve yanındaki refakatçisine servis yatışını takiben Covid-PCR testi uygulandı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, nakil sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 87 hastaya 92 nakil yapıldı. Hastaların ortalama yaşı 44,6 (19-68) idi. Nakil yapılan hastaların 59'u erkek, 28'i kadın idi. Toplam nakil sayısının 51'i otolog, 33'ü allojenik, 8'i haploidentik nakil idi. En sık nakil endikasyonu multipl myelom iken ikinci sırada akut miyeloid lösemi geliyordu. Pandemi dönemi boyunca bakıldığında en

çok nakil ekim ayında (n:13) yapılmıştı. Doksan iki naklin 90'ında başarılı engraftman sağlanmışken, 2 nakilde engraftman sağlanamadan hastalar kaybedildi. Nötrofil engraftmanı ortalama 15,5 günde (10-25), trombosit engraftmanı ortalama 16,4 günde (10-22) gerçekleşti. Yapılan 51 otolog naklin 33'ünün mobilizasyonu çalışma tarihleri arasında yapıldı. Nakil yapılan hastalardan 6'si hayatını kaybetti. En sık ölüm nedeni hastalık nüksü idi. Hastaların 3'ü nakil sonrası ilk 100 günde kaybedildi. Nisan ayından itibaren asemptomatik olsalar dahi, nakil öncesi tüm hastalardan ve vericilerden Covid-PCR testi çalışıldı. Bu dönemde nakil amacıyla servise yatırılan 9 hasta Covid PCR pozitif saptandı. Pozitif saptanan hastaların tamamı asemptomatikti. İki hastada toraks BT'de tutulum saptandı. Pozitif hastalar 14 günlük izolasyonun ardından 2 defa negatif PCR sonucu görüldükten sonra yatış açısından tekrar değerlendirildi. Toraks BT'de tutulumu olan 2 hasta nakil için tekrar yatırıldığına ikisinde de hastalık nüksü saptandı. Pozitif çıkan 9 hastadan 5'ine nakil yapıldı ve herhangi bir komplikasyon yaşanmadı.

**Tartışma ve Sonuç:** 11 Mart 2020 tarihinde Covid-19, Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edildi. Kliniğimizde nisan ve mayıs aylarında acil nakiller dışında tüm nakil planları iptal edildi. Bu iki ay süresince sadece acil allojenik nakiller yapıldı. Nakli ertelenen hastaların tedavi protokolleri tekrar düzenlendi. Haziran ayından itibaren kademeli olarak nakil sayılarımız arttırıldı. Geçmiş yıllar ile karşılaştırıldığında, merkezimizin nakil sayısı aynı dönemlere kıyasla azalmıştı. Ancak pandemiye rağmen önemli nakil sayılarına ulaşıldı. Servislere yatırdığımız tüm hastalara Covid-PCR testi uygulayarak asemptomatik infekte kişileri saptadık ve bulaşı önlemeye çalıştık. PCR pozitif saptanan hastalarımızdan ikisi, Covid enfeksiyonu sonrası maalesef nüks etti. Bu iki hastanın toraks BT'de tutulumu vardı ve PCR testi negatifleşmesi bir ay sürdü. Nakil yaptığımız hastalardan sadece biri nakil sonrası Covid enfeksiyonu geçirdi ve tedavi ile düzeldi. Nakil amacıyla servislere yatan hiçbir hastamızda hastane kaynaklı Covid bulaşı veya enfeksiyonu gözlenmedi. Sonuç olarak, sıkı enfeksiyon önlemleri uygulandığı süreçte, nakil programının hastaları enfekte etmeden devam edebileceğini gösterdik. COVID-19 pandemisinde çok etkilenen bir hastanedeki deneyimimizin diğer merkezler için de yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Covid-19, hematopoietik kök hücre nakli

#### Kaynaklar

Hematopoietic cell transplantation during COVID-19 pandemic: experience from a tertiary hospital in Madrid

### ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

#### SS-32

#### Referans Numarası: 86

### PEDİATRİK KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE İBRUTİNİB DENEYİMİ

Koray Yalçın<sup>1</sup>, Vedat Uygun<sup>2</sup>, Suna Celen<sup>1</sup>, Hayriye Daloğlu<sup>2</sup>, Dayanat Pashayev<sup>1</sup>, Seda Öztürkmen<sup>2</sup>, Süleyman Zhumatayev<sup>1</sup>, Gülsün Karasu<sup>1</sup>, Akif Yeşilipek<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

<sup>2</sup>Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya

**Giriş:** Bir tür Bruton kinaz inhibitörü olan İbrutinib kronik graft versus host hastalığının tedavisinde kullanılabilmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda toplam yanıt oranı %67 olarak tespit edilmiş ve kabul edilebilir düzeyde yan etki bildirilmiştir. Ancak pediatrik hasta popülasyonu üzerinde deneyim henüz kısıtlıdır.

**Metod:** Bu çalışmada Göztepe ve Antalya Medicalpark Pediatrik Kemik İliği Nakil Merkezlerinde hematopoietik kök hücre nakli yapılmış olan ve kronik GvHD nedeniyle Ekim 2019 - Mayıs 2020 tarihleri arasında İbrutinib başlanan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. İbrutinib'i en az 6 ay kullanan veya 6 aydan önce yan etki nedeniyle kesilen 8 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş; tanıdaki ve takipteki kronik GvHD skorlamaları NIH 2014 kriterlerine göre yapılmıştır.

İbrutinib başlangıç dozu 120 mg/m<sup>2</sup>, günde bir kez oral (max 420 mg) olarak verilmiş ve izlemde 240 mg/m<sup>2</sup>'ye arttırılmıştır. Eğer hasta azol türevleri gibi CYP3A4 inhibisyonu yapan bir ilaç kullanıyorsa doz yarıya düşülmüştür.

**Sonuçlar:** Çalışmaya dahil edilen 8 hastanın İbrutinib başlandığı tarihteki median yaşı 11 yıl (4-21 yıl) olarak saptanmıştır. Hastaların karakteristik özellikleri Tablo-1'de sunulmuştur. İbrutinib başlandığı dönemde kGvHD derecesi 6 hastada ağır (severe) ve 2 hastada orta (moderate) olarak tespit edilmiştir. Üç hastada  $\geq 2$  organ tutulumu varken toplamda cilt ve akciğer (n=5) en sık tutulan organlar olmuştur. Cilt ve akciğer dışında 3 hastada göz, 3 hastada ağız ve 1 hastada da eklem tutulumları vardır. İbrutinib başlandığında 5 hasta steroid-bağımlı, diğer 3 hasta ise steroid dirençliyen median steroid dozu 0,65 mg/kg olarak hesaplanmıştır. İbrutinib öncesi kullanılan median sistemik tedavi sayısı 4 (2-6) olarak tespit edilmiştir.

İbrutinib median kullanım süresi 286 gün (123-618 gün) olarak bulunmuştur. Akciğer tutulumu olan bir hastada parsiyel yanıt gözlenmesine rağmen 167. günde ağız içinde mukozal kanama nedeniyle ilaç kesilmiştir. Toplamda 3 hastada İbrutinib ilişkili olduğu düşünülen ama ilacı tamamen kesmeyi gerektirmeyen kas ağrısı, burun kanaması, trombositopeni ve kaşıntı gibi yan etkiler gözlenmiştir. Hiçbir hastada mantar enfeksiyonu görülmemiştir. Yanıt değerlendirmesi yapılabilen 7 hastada parsiyel yanıt (n=2), stabil hastalık (n=3), tam yanıt (n=1) ve progresif hastalık (n=1) tespit edilmiştir. Bir hasta parsiyel yanıtı olmasına rağmen (akciğer tutulumu) 6 ay dolmadan yan etki nedeniyle ilacı kesmek zorunda kalmıştır. Akciğer tutulumu olan 4 hastada cevap değerlendirmesi (6. ay) sonunda parsiyel yanıt (n=3) ve stabil hastalık (n=1) izlenmiştir. İbrutinib sonrası steroid azaltılması sağlanabilen 3 hastanın ikisinde steroid tamamen kesilmişken, birinde de steroid fizyolojik doza inilebilmiştir.

**Tartışma:** İbrutinib, çoklu immünsüpresif tedavilere rağmen cevap alınmayan kGvHD görülen çocuk hastalarda kurtarma tedavisinde denenebilir. Hasta sayımız kısıtlı olmasına rağmen kabul edilebilir yan etki profili ve özellikle akciğer tutulumunda alınan sonuçlar ile umut verici olabileceği kanısındayız ancak çocuklarda kullanımı konusunda geniş hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik Graft versus Host Hastalığı, İbrutinib, Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

**Tablo 1.** Pediatrik kronik GvHD tedavisinde İbrutinib kullanılan hastaların karakteristik özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Primer Hastalık	Hazırlayıcı Rejim	Donör	HLA Uyum	Kök Hücre Kaynağı	GvHD Profilaksi	Akut GvHD
1	11	E	İmmün Yetmezlik	Myeloablatif	MUD	10/10	Periferik	CSA/MTX	Var
2	10	E	ALL	Myeloablatif	MSD	10/10	Periferik	CSA/MTX	Var
3	21	E	MDS	Myeloablatif	MUD	9/10	Periferik	CSA/MTX	Var
4	10	E	Fankoni	Non-Myeloablatif	MFD	10/10	Kemik İliği	CSA/MPZ	Yok
5	12	K	ALL	Myeloablatif	MUD	10/10	Kemik İliği	CSA/MTX	Var
6	14	E	ALL	Myeloablatif	Haplo	6/10	Periferik+Kİ	CSA/MMF/P-Cy	Var
7	20	K	Talasemi	Myeloablatif	MFD	10/10	Periferik	CSA/MTX	Var
8	4	K	İmmün Yetmezlik	Yok	MFD	10/10	Periferik	CSA/MPZ	Var

### ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

#### SS-33

#### Referans Numarası: 87

### ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GÖRÜLEN GEÇ DÖNEM RELAPSLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Deniz Gören Şahin<sup>1,2</sup>, Emine Tülay Özçelik<sup>1,2</sup>, Nurcan Özçelik<sup>2</sup>, Mutlu Arat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Merkezi, İstanbul

**Amaç:** Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AKHN) hematolojik malignitelerde potansiyel kür sağlayıcı bir tedavi yöntemidir. Günümüzde, azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimlerinin kullanımı, alternatif verici Kaynaklarının artışı, graft versus host profilaksisindeki gelişmeler, iyileştirilmiş destek tedavilerin artışı ile birlikte allojenik nakil daha yaygın olarak kullanılabilen bir tedavi opsiyonu haline gelmiştir. Ancak bununla birlikte,

farklı hastalıklara göre değişiklik göstermekle birlikte, nakil yapılan hastaların yaklaşık %30-40'ının nüks ettiği bilinmektedir. Nüks sonrası DLI ve ikinci nakil tedavi seçeneklerinin temelini oluşturmaktadır. Bu çalışmamızda merkezimizde allojenik nakil sonrası takip edilen ve nakilin 2. yılından sonra nüks eden olgularımızın geriye dönük analizi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, yılda 70'den fazla allojenik naklini, %50'den yüksek oranlarla alternatif donör Kaynaklarından sağlayarak gerçekleştiren, aktif bir hematopoetik kök hücre nakil merkezi olan Şişli Florence Nightingale Hastanesi Hematopoetik Kök Hücre Merkezinde yapılmış tek merkezli bir analizdir. Geriye dönük olarak hasta dosyaları incelenerek Ocak 2011- Ocak 2018 tarihleri arasında merkezimize başvuran, yüksek riskli hematolojik malignitesi nedeni AKHN yapılan ve takibinde nakilin +2. yılından sonra hastalık nüksü izlenen 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, nakil karakteristikleri, nakil sonrası dönem komplikasyonları, nüks sonrası tedavi ve sağkalım bilgileri kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda, toplam 7 yılda yapılan 375 allojenik kök hücre nakili içerisinde 20 olgunun (%5.3), nakilin +2. yılından sonra nüks ettiği izlendi. Olguların yaş ortalaması 51.7 (+/-14.3) idi. Hastaların demografik özelliklerine ait detaylar Tablo 1'de gösterilmiştir. Nakil endikasyonuna göre geç nüksün en sık görüldüğü hastalık grubu akut lösemi idi. Bu olguların %35'inin sekonder akut miyeloid lösemi olması dikkat çekiciydi. Hastaların %90'ında hazırlık rejimi olarak miyeloablative rejimler tercih edilmişti. Hastaların kliniğe başvurusu ile transplanta kadar geçen süre ortalama 2.8 ay, transplattan nükse kadar geçen süre ise ortalama 139.5 ay idi. Olguların %60'ında tam uyumlu kardeş donör kullanılmıştı, kök hücre kaynağı ise çoğunlukla (%85) periferik kan olarak kaydedildi. Geç nüksün izlendiği bu 20 hastada, nakil sonrası dönemde akut ve kronik gvhd görülme sıklıkları her ikisi için de %35 olarak hesaplandı. Toplam mortalite oranı %65 ve ortalama sağkalım süresi 4.9 yıl olarak belirlendi. Mortalite sebepleri %53.8 ile enfeksiyon ve %46.2 ile hastalık progresyonu olarak kaydedilmiştir.

**Tartışma:** Bu analizde allojenik nakilin +2. yılından sonra hastalık nüksü gelişen hastalarımızın geriye dönük değerlendirmesi yapılmıştır. Toplam allojenik nakil yapılan 375 hastanın 120'sinin (%32) nüks ettiği, bu hastaların da 20 tanesinin nakilin 2. yılı sonrası nüks ettiği görülmüştür. Nüks sıklığı literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir. Geç nüks görülen bu hastaların %35'i halen hayattadır. Bu olgularda hazırlık rejimi olarak miyeloablative rejimin yoğun kullanımının ve akut lösemi olgularındaki sekonder lösemi hastalarının sıklığının dikkat çekici olduğu görülmüş olup, geç nükse eğilim ile ilişkili olabilecekleri düşünülmüştür. Mevcut çalışmamız tanımlayıcı bir ön analiz olup, karşılaştırmalı ileri istatistik değerlendirmeleri devam etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Allojenik kök hücre nakli, Geç Relapse

#### Kaynaklar

1. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. Expert Rev Hematol. 2010 Aug; 3(4): 429-441.
2. Relapse of Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Prevention, Detection, and Treatment. Int J Mol Sci. 2019 Jan; 20(1): 228.
3. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. Bone Marrow Transplantation volume 55, pages126-136(2020).

**Tablo 1.** Allojenik kök hücre nakli sonrası geç dönem relaps olan hastaların demografik özellikleri, post transplant ve relaps takip parametreleri

Parametreler	Hasta sayısı (n=20)
Alıcı yaş (ortalama)	51.7 (+/-14.3)
Donör yaşı (ortalama)	37.1 (+/-12.7)
Cinsiyet (erkek/kadın) (%)	13/7 (65/35)
<b>Tanı (%)</b>	
Akut lösemi (AML/ALL)	14 (70) (12/2)
Non Hodgkin Lenfoma	5 (25)
Kronik miyeloid lösemi	1 (5)
Sekonder lösemi (%) (MDS ilişkili/Diğer)	5 (35) (3/2)
<b>Pre-transplant hastalık (%)</b>	
Tam Remisyon 1	6 (33.3)
Tam Remisyon 2	7 (38.8)
Parsiyel yanıt	1 (5.7)
Refrakter hastalık	4 (22.2)
<b>Kök hücre kaynağı (%)</b>	
Periferik kök hücre	17 (85)
Kemik iliği	3 (15)
<b>Transplant tipi (%)</b>	
Tam uyumlu kardeş nakil	10 (50)
Akraba dışı (MUD/MMUD)	6 (30) (4/2)
Haploidentik	3 (15)
Sinjenik	1 (5)
<b>Hazırlık rejimi (%)</b>	
Miyeloablative	18 (90)
Azaltılmış yoğunluklu	2 (10)
Siklofosamid (Post-Cy) uygulanan hasta sayısı (%)	3 (15)
Ortalama infüze edilen CD34+ hücre (x10 <sup>6</sup> /L)	6.24 (+/-2.72)
<b>Kan grubu uyumu (%)</b>	
Uyumlu	13 (65)
Major uyumsuz	4 (20)
Minor uyumsuz	3 (15)
<b>Graft versus host hastalığı (GVHD)</b>	
Akut GVHD	7 (35)
Kronik GVHD	7 (35)
Transplant-relaps arası süre (ay)	55.8
Mortalite (ex/sağ) (%)	13/20 (65/35)
Toplam sağkalım süresi (ay)	60



## ■ Multipl Myelom

SS-34

Referans Numarası: 88

**MULTİPL MİYELOMDA OTOLOG PRİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ERKEN NÜKSÜ BELİRLEMEDE CIBMTR, ISS VE R-ISS SKORLAMA SİSTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Güldane Cengiz Seval<sup>1</sup>, Sinem Civriz Bozdağ<sup>1</sup>, Selami Koçak Toprak<sup>1</sup>, Meltem Kurt Yüksel<sup>1</sup>, Pervin Topçuoğlu<sup>1</sup>, Önder Arslan<sup>1</sup>, Muhit Özcan<sup>1</sup>, Taner Demirel<sup>1</sup>, Osman İlhan<sup>1</sup>, Timur Tuncalı<sup>2</sup>, Günhan Gürman<sup>1</sup>, Meral Beksac<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

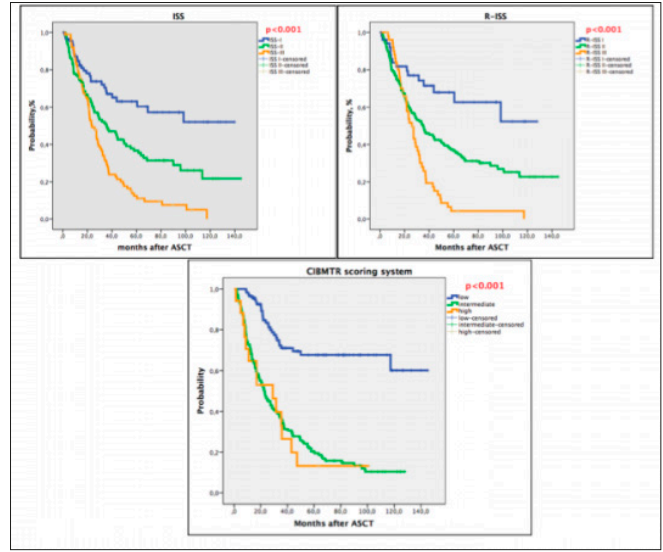
**Giriş:** Yüksek doz kemoterapiyi takiben yapılan olog periferik kök hücre nakli (OPKHN), multipl miyelom (MM) tedavisindeki yerini hala korumaktadır. İndüksiyon veya hazırlama rejimleri ve nakil sonrası pekiştirme ve idame tedavilerindeki gelişmelere rağmen hala nakil olan hastaların yarısında tam remisyon elde edilebilmektedir. Prognostik faktörlerin sağ kalımı belirlemedeki öneminin anlaşılması ile risk belirleme ve buna bağlı tedavi kararlarının verilmesini geliştirmiştir. Bu çalışmamızda; tanıdaki CIBMTR skorunun OPKHN sonrası erken nüksü (OPKHN sonrası ilk 12 ay içinde progresyon/nüks) belirlemedeki etkisini, ISS ve R-ISS ile karşılaştırarak ortaya koymayı hedefledik.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışma, merkezimizde Ekim 2005-Ekim 2019 tarihleri arasında 308 ardışık OPKHN yapılan MM tanılı hastayı içermektedir. Hastalarımıza 3-8 kür (medyan 4) bortezomib içeren ikili veya üçlü (%70,8) indüksiyon tedavisi sonrası Mel200 hazırlama rejimi ile OPKHN yapılmıştır. En az 12 ay takibi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Konsolidasyon tedavisi TY elde edilene kadar verildi. İdame tedavi ise yüksek riskli hastalara verildi. Tandem nakil yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

**Sonuçlar:** Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 63 yıl (36-83 yıl), cinsiyet dağılımı ise; %43,8 kadın ve %56,2 erkek olarak görüldü. Hastaların medyan takip süreleri medyan 4 yıl (1-12 yıl) ve 180 hastada (%58,4) nüks geliştiği görüldü. Nakil sonrası medyan PFS 23,9 ay olarak hesaplandı. ISS I ve II nüks gelişmeyen grupta ve R-ISS II ise erken nüks grubunda daha sık görüldü. CIBMTR düşük risk skoruna sahip hastalar, tüm hastaların %37,3'ünü oluşturmaktaydı ve daha çok nüks gelişmeyen grupta yoğunlaştıkları görüldü (Tablo-1). Erken nüksün en iyi belirleyicisinin CIBMTR skoru olduğu görüldü; HR: 10,9 (%95 CI, 3-35; orta vs düşük (p<0.001) ve 14,2 (95%CI, 3-57; yüksek vs düşük; p<0.001). Üç yıllık PFS oranlarının gruplar arasında dağılımı ise 71,9%±0,4%CIBMTR düşük risk, 67,1%±5,5 ISS I ve 71,5%±6,8%R-ISS I olarak bulundu (Figür 1). CIBMTR düşük, orta ve yüksek risk gruplarına göre medyan PFS süreleri 33,3 ay (95%CI, 40-53), 19,2 ay (95%CI, 25-34) ve 17,7 ay (95%CI, 1-101) olarak hesaplandı (p<0.001) (Figür-1). R-ISS ile indüksiyon yanıtı birleştirildiğinde Figür-2'de görülen farklı alt gruplar ayırtedilebilmektedir.

**Tartışma ve Yorum:** ISS, R-ISS ve CIBMTR risk skorlarının tümü PFS için belirleyici olmakla birlikte CIBMTR düşük risk skoru 12 ay içindeki erken nüksü belirgin olarak daha iyi ön görmemizi sağlamaktadır. Bizim çalışmamızın sonucuna göre; ISS'ye FISH sonucunun eklenmesi ISS'nin etkisini arttırmamaktadır ancak nakil öncesi yanıt R-ISS'nin her bir alt grubu içerisinde farklı risk gruplarını ortaya çıkararak belirleyiciliğini arttırmaktadır. Bizim hasta grubumuzda hastaların genellikle orta risk grubunda yoğunlaşması nedeniyle bu yeni skorlama çok iyi risk grubundaki hastaların ayırt edilmesinde daha yönlendirici olmuştur. CIBMTR skorunun yenilikçi boyutu indüksiyon yanıtını kapsamına karşılık ISS ve b2mg / LDH gibi biyobelirteçleri içermemesi önemli bir eksiğidir. ISS veya R-ISS ye indüksiyon yanıtını eklediğimizde erken nüksedecek hastaların tanınması doğrultusunda bir aşama sağlamaktadır.

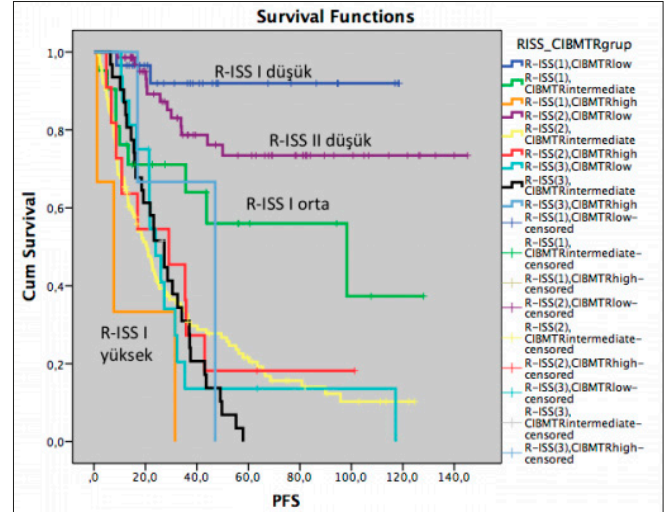
**Anahtar kelimeler:** Multipl miyelom, olog periferik kök hücre nakli, nüks



Figür 1. ISS, R-ISS ve CIBMTR skor alt gruplarının PFS eğrileri

Tablo 1. hastaların nüks zamanına göre dağılımı

	ISS			R-ISS			CIBMTR		
	I (n=89)	II (n=131)	III (n=88)	I (n=53)	II (n=204)	III (n=51)	Low (n=115)	Intermediate (n=176)	High (n=17)
No relapse (n=128)	19.8%	17.9%	3.9%	12.7%	27.6%	1.3%	27.9%	12.7%	1%
≥12 mos relapse (n=119)	4.9%	14.6%	19.2%	1.9%	23.4%	13.3%	8.4%	27.6%	2.6%
<12 mos relapse (n=61)	4.2%	10.1%	5.5%	2.6%	15.3%	1.9%	1%	16.9%	1.9%



Figür 2. R-ISS ve CIBMTR skor gruplarına göre PFS eğrileri

Tablo 2. R-ISS ve CIBMTR skor gruplarının dağılımı

R-ISS	CIBMTR		
	Low (n=115)	Intermediate (n=176)	High (n=17)
I (n=53)	29 (9.4%)	21 (6.8%)	3 (1%)
II (n=204)	70 (22.7%)	124 (40.3%)	10 (3.2%)
III (n=51)	16 (5.2%)	31 (10.1%)	4 (1.3%)



## ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-35

Referans Numarası: 89

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ (HKHN) SONRASI ÇOCUK VE ADOLESANLARIN İSKELET PROBLEMLERİ**Aybüke Kaçır<sup>1</sup>, Yöntem Yaman<sup>2</sup><sup>1</sup>Istanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıklar Abd<sup>2</sup>Istanbul Medipol Üniversitesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi

**Giriş:** Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası sağ kalan çocuk ve adolesanların düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY), avasküler nekroz (AVN) ve osteonekroz (ON) dahil olmak üzere iskelet problemleri açısından risk altında oldukları bilinmektedir. Predispozan faktörler arasında Graft versus Host Hastalığı (GvHH) profilaksisi ve tedavisinde uzun süreli kullanılan sistemik kortikosteroidler, tedaviyle ilişkili gonadal yetmezliğe sekonder düşük östrojen düzeyi ve total vücut ışınlanması (TVI) bulunmaktadır. AVN hastaların %4 ile 10'unda allojenik nakilden 12 ay sonra gelişmektedir. Biz de çalışmamızda tek merkezde HKHN sonrası iskelet problemlerini değerlendirerek risk faktörlerini saptamak ve hastaların tedavi modellerini değerlendirmek için bu çalışmayı planladık.

**Metod:** İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji bölümünde, Temmuz 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında maliyet ve maliyet olmayan sebeplerle allojenik/otolog HKHN uygulanan ve hastaliksiz takip edilen 35 çocuk hastanın kemik mineral yoğunluğu (KMY) dual enerji X ışını absorbtometri (DEXA) ile ölçülmüştür. Hastaların HKHN sırasında ortalama yaşı 11,5 ± 4,25 yıl (min: 4,3 max: 18,7 yıl), KMY ölçümü sırasındaki ortalama yaş 11,4 yılı idi. Hastaların kız erkek oranı 15/20 (%43/%57) idi. Hastaların tanılarına göre 20'si (%57,1) hematolojik malignensi, 5'i (%14,3) kemik iliği yetmezlikleri, 5'i (%11,4) solid tümör, 6 (%17,1) hemoglobinopatidi. Toplamda hastaların 24'üne (%68,6 'sı) malignensi, 11'ine (%31,4) benign hastalıklar nedeniyle HKHN yapılmıştı. Çalışmada hastaların demografik verileri, tedavi şekilleri, laboratuvar değerleri ve manyetik rezonans (MR) görüntüleri (vertebra, kalça ve diz) bilgisayar bilgi sisteminden geriye dönük olarak toplanmıştır. Hastaların HKHN uygulanması ile MRG yapılması arasında geçen ortalama sürenin 11,05±6 ay olduğunu görmüştük. 35 hastanın 9'unda (%25,7) MRG ile osteonekroz saptanmıştır. Osteonekrozu olan 5 hastaya pamidronat tedavisi, 1 hastaya ortopedi tarafından kor dekompresyon ve kök hücre tedavisi uygulanmıştır. Hastaların ortalama KMY Z skoru -0,9±0,9 olarak hesaplanmıştır. Uluslararası klinik dansitometri derneği tarafından belirlenen yönergeye göre yaşa göre düşük KMY Z-skoru ≤ -2 SD olarak belirlenmiştir. Boy kısalığı olan hastaların boya göre düzeltilmiş KMY Z-skoru hesaplanmıştır. İstatistiksel analizde sistemik kortikosteroid tedavi süresi ile spinal KMY Z-skoru arasında anlamlı derecede negatif yönde korelasyon olduğu görülmüştür (p=0.007, r<sub>2</sub>= -0.56). Hastaların %14,2'sinde (n:5) komplikasyonsuz azalmış KMY olduğu görülmüştür. Maliyet ve maliyet olmayan hastalıklar sebebiyle HKHN uygulanan hastaların Z-skorları karşılaştırıldığında; maliyet olmayan grupta (Fankoni Aplastik anemi (n:2), hemoglobinopatiler (n:2)) KMY Z-skorumun belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür (p:0.02). Z skoru -2'nin altında olan (n:5) ve olmayan (n:30) hastalar hazırlık rejimine (Miyeloablatif/Miyeloablatif olmayan ve TVI uygulanmasına) göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Paratormon düzeyi kız hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Magnezyum düzeyi erkeklerde istatistiksel olarak yüksek bulunmuş, hastaların tanı yaşı arttıkça kalsiyum ve fosfor düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı görülmüştür.

**Sonuç:** AVN gelişme riski yüksek hastalarda tarama stratejileri ve sonrasında uygulanacak erken müdahaleler ile komplikasyon ilişkili morbidite azaltılabilir. HKHN'den sonraki 1 yıl içinde kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın hızlandığı bilinmektedir. Düşük KMY saptanan hastalarda hipertiroidizm, hiperparatiroidizm ve hipogonadizm gibi endokrin sebepler araştırılmalıdır. HKHN'den 1 yıl sonra DEXA ile tarama yapılması, düşük KMY saptanan hastaların belli aralıklarla kontrol DEXA ölçümlerinin yapılması önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** kemik iliği nakli, iskelet sistemi, avasküler nekroz, graft versus host hastalığı

## ■ Kaynaklar

- 1) Serio B, Pezzullo L, Fontana R, et al. Accelerated Bone Mass Senescence After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transl Med UniSa* 2013;5: 7–13.
- 2) Campbell S, Sun C, Kurian S, et al. Predictors of avascular necrosis of bone in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc.* 2009;115(18):4127-35.
- 3) Jackson TJ, Mostoufi-Moab S, Hill-Kayser C, et al. Musculoskeletal complications following total body irradiation in hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65.
- 4) Parsons SK, Phipps S, Sung L, et al. NCI,NHLBI/PBMTCC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Health-Related Quality of Life, Functional, and Neurocognitive Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant [Internet].* 2012;18(2):162–71. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.12.501>

## ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-36

Referans Numarası: 92

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNDAN SONRA BK POLİOMAVİRÜS ENFEKSİYONUNUN PREVALANSI, RİSK FAKTÖRLERİ, TEDAVİSİ: TEK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA**Hakan Sarbay<sup>1</sup>, Ali Eroğlu<sup>2</sup>, Shahana Farhadli<sup>3</sup>, Özkan Onuk<sup>2</sup>, Avni Atay<sup>1</sup>, Barış Nuhoglu<sup>2</sup>, Barış Malbora<sup>1</sup><sup>1</sup>Tc Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi<sup>2</sup>Tc Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Üroloji<sup>3</sup>Tc Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıklar

**Amaç:** BK virüsü ile ilişkili hemorajik sistit (BKV-HC), allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT) sonrası önemli bir komplikasyondur. Allojenik HSCT, malign olmayan ve malign hastalıklar için terapötik olmasına rağmen, HSCT sırasında veya sonrasında önemli komplikasyonlar görülebilir.

**Yöntemler:** Şubat 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında Çocuk Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde HSCT yapılan ve sonrasında BKV enfeksiyonu saptanan 21 çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, nakil tipi, kök hücre kaynağı, insan lökosit antijeni (HLA) uyumu, donör uyumu, kan grubu uyumsuzluğu, kemoterapi rejimi, nakil sonrası BKV tanı günü, idrar ve kan virüsü yükü, nefrotoksisite, kreatinin değerleri tedavi ayrıntıları, tedavi yanıtları, nötrofil / trombosit engraftmanları ve ek sorunlar değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 21 hastanın 13'ü erkek, 8'i kadındı. Ortalama yaş ± SD 12 ± 4.39 idi. Tedavide 18 hastaya intravenöz cidofovir, 11'ine intravezikal cidofovir, 4'üne mesane ko-kateterizasyonu, 1'ine intravezikal traneksamik asit, 1'ine intravezikal hyaluronik asit, 2'sine plazma zengin trombosit (PRP) ve 1'ine nefrostomi yapıldı. Hastaların 16'sında tedavi başarılı oldu. Tedaviye yanıt vermeyen beş hasta sepsis ve multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

**Sonuç:** Tedaviye yanıtın mortalite üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu vurguluyoruz. Üroloji ve pediatrik hematoloji-onkolojinin multidisipliner yaklaşımı mortaliteyi azaltmada çok etkilidir.

**Anahtar kelimeler:** BK virüsü, hemorajik sistit, HSCT

## ■ Pediatrik Konular

SS-37

Referans Numarası: 94

**GÖÇLE GELEN PEDIATRİK POPULASYONDA KÖK HÜCRE NAKİL SONUÇLARI- TEK MERKEZ DENEYİMİ**Gülşay Sezgin<sup>1</sup>, Yasemin Sofu Öner<sup>1</sup>, Ayşe Özkan<sup>1</sup>, Serhan Küpeli<sup>1</sup>, İbrahim Bayram<sup>1</sup><sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Çocuk Onkoloji Bd Ve Pediatrik Kit Ünitesi

2013-2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kök Hücre Nakil ünitesinde nakil yapılmış göç yoluyla gelen pediatrik hastaların klinik ve demografik verileri paylaşılacaktır. Toplam 45 hastaya

(32 erkek,13 kız) nakil yapılmıştır. Hastaların ortanca yaşı 75 aydır (7- 208 ay). 41 hastada allojeneik, 4 hastada olog nakil yapılmıştır. 35 hastaya 10/10 HLA uyumlu verici, 5 hastaya 9/10 HLA uyumlu verici, 1 hastaya 8/10 uyumlu vericiden nakil yapılmıştır. 37 hastada akrabadan, 4 hastaya da akraba dışı vericiden nakil yapılmıştır. Kök hücre kaynağı olarak 37 hastada kemik iliği, 8 hastada ise periferik kan kullanılmıştır. 19 talasemi, 9 Fanconi aplastik anemisi, 5 lösemi,4 solid tümör,4 immün yetmezlik, 2 aplastik anemi, 2 metabolik hastalık tanılı hastaya nakil yapılmıştır. 4 hastada ABO uyumsuz vericiden nakil yapılmıştır. 18 hastada CMV enfeksiyonu, 19 hastada BK virüs enfeksiyonu bulunmuştur. 2 hastada veno-oklusiv hastalık, 12 hastada erken GVHH gelişmiştir. 1 hastada greft yetmezliği olmuştur. 3 hastaya 2. kök hücre nakli yapılmıştır. 1,3 ve 5 yıllık sağkalım %63,2 olarak saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** göç yoluyla gelen çocuklar, kök hücre nakli

#### Kaynaklar

Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. N Engl J Med. 2007; 357:1472-5

### ■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

## SS-38 Referans Numarası: 97

### PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİLERİNDE ÇEVRESEL KÖK HÜCRE MOBİLİZASYON DENEYİMİ

Fatma Keklik Karadağ<sup>1</sup>, Nur Akad Soyler<sup>1</sup>, Ayşenur Arslan<sup>1</sup>, Tural Pashayev<sup>1</sup>, Bahar Sevgili<sup>1</sup>, Fahri Şahin<sup>1</sup>, Mahmut Töbü<sup>1</sup>, Murat Tombuloğlu<sup>1</sup>, Güray Saydam<sup>1</sup>, Filiz Vural<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Giriş:** Plazma Hücre Diskrazilerinde hastalarında yüksek doz kemoterapi sonrası olog kök hücre nakli (OKHN) progresyonsuz sağ kalıma katkı sağlayan önemli tedavi seçeneklerinden biridir ve başarılı periferik kan kök hücre mobilizasyonu ve toplanması işlemine bağlıdır. Tek başına granülosit koloni uyaran faktör (G-CSF) veya kemoterapi ile birlikte G-CSF kullanımı hematopoetik kök hücrelerinin çevresel kana mobilizasyonu için sık kullanılan yöntemlerdir. Standart kullanılan bu yöntemlerle mobilizasyon başarısızlığı %15 dolayında bildirilmiştir. Bu çalışmada merkezimizde kök hücre mobilizasyon başarısı ve mobilizasyonu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Ege Üniversitesi Erişkin Hematoloji Aferez Ünitesinde Ocak 2017 ile Aralık 2020 tarihleri arasında kök hücre mobilizasyonu yapılan 198 hasta içinden Multipl Myelom (MM), plazmasitom, Amiloidoz ve POEMS tanılı ile hematopoetik kök hücre mobilizasyonu ve toplanması işlemi yapılmış olan 110 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Değerlendirmeye alınan hastaların, sosyodemografik verileri (yaş, doğum tarihi ve cinsiyet), tanı tarihi ve tanı alt tipi, histopatolojik verileri, kök hücre mobilizasyonu için kullanılan yöntem (sadece G-CSF, kemoterapi ile birlikte G-CSF (KT+G-CSF)) mobilizasyon öncesi çevresel kan CD34+ kök hücre sayısı, toplanan kök hücre miktarı elektronik hasta dosyalarından geriye dönük olarak kaydedilmiştir. Mobilizasyon sırasında çevresel kan CD34 sayısı 10'un altında olan ya da toplanan CD34+ sayısının  $2 \times 10^6/\text{kg}$ ' in altında olması mobilizasyon başarısızlığı olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen 110 hastada ortanca yaş 58 yıldır (dağılım aralığı= 31-71 yıl). Hastaların %59,1'i erkek (65/110); %40,9' u (45/110) kadındır. Amiloidoz tanılı 2; multiple plazmasitom tanılı 4; POEMS tanılı 1 ve MM tanılı 103 hastaya mobilizasyon işlemi yapılmıştır. Tanı tarihi ile mobilizasyona kadar geçen süre ortanca 7,18 aydır (dağılım aralığı= 0,85-137 ay). Tek G-CSF ve KT+G-CSF ile mobilize edilen hasta sayıları sırasıyla 73 (%66,4) ve 37' dir (%33,6). KT+G-CSF ile mobilize edilen hastaların tamamında KT ajanı olarak Siklofosamid kullanılmıştır. Hastaların %89,1' inde (98/110) başarılı mobilizasyon sağlanmıştır. Tablo-1' de hastaların özellikleri sunulmuştur.

Mobilizasyon başarısızlığı olan 12 hasta analiz edildiğinde erkek cinsiyet (erkek/ kadın: 11/1; p<0,0001) ve mobilizasyon öncesi immunomodülatör ilaç maruziyeti olanlarda daha sık (p<0,012) olduğu görülmüştür. Başarısız mobilize olan hastalardan 3 tanesi 2. kez OKHN planlanan hastalar olduğu görüldü. 12 hastanın 9' unda G-CSF+plerixafor rejimi ile 2. kez mobilizasyon işlemi yapılmış ve 6' sında ideal mobilizasyon ( $>5 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+

hücre sayısı) sayısına ulaşmıştır. Hücre toplanamayan 3 hastadan 2' si daha önce OKHN yapılmış olan hastalardır. Başarısız mobilizasyon olan 12 hastanın geriye kalan 3' ü ise KT+G-CSF ile 2. kez mobilizasyon işlemi yapıldığında yeterli mobilizasyon ( $2-5 \times 10^6/\text{kg}$  CD34+ hücre sayısı) yapılmıştır.

**Tartışma ve Sonuç:** Bu geriye yönelik araştırmada, Periferik kök hücre mobilizasyon başarısızlığı değerlendirilen hasta grubunda %10,9 olup literatür bilgisi ile benzerdir. Daha önce OKHN tedavisi, immunomodülatör ilaç tedavisi almış olmak ve erkek cinsiyet başarısız mobilizasyon için risk faktörleri olarak görülmüştür. Günümüz verilerine göre çoklu sıra tedavi alan hastalarda mobilizasyon başarısızlık oranı yüksektir. Bu nedenle OKHN planlanan hastalarda erken dönemde kök hücre toplanması mobilizasyon başarısını arttıracaktır.

**Anahtar kelimeler:** kök hücre, mobilizasyon, çevresel kan, hücre toplanması, olog kök hücre nakli

Resimler :

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Başarılı mobilizasyon görülen hasta grubu	Başarısız mobilizasyon görülen hasta grubu
Hasta sayısı	98 (%89,1)	12 (%10,9)
Yaş (ortanca) (dağılım aralığı)	58 (31-71)	54 (46-71)
Tanıdan mobilizasyona kadar geçen süre (ay) (dağılım aralığı)	7,04 (0,85-137)	16,7 (3,4-106,9)
Cinsiyet	Erkek	54
	Kadın	44
Tanı sırasında Kemik İliği retiküler lif derecesi	0	11
	1	40
	2	29
	3	4
Plazmasitom	Var	20
	Yok	76
Amiloidoz	Var	8
	Yok	88
G-CSF ile mobilizasyon	63 (%64,3)	10 (%83,3)
KT+G-CSF ile mobilizasyon	35 (%35,7)	2 (%16,7)
Daha önce OKHN yapılmış olan hasta sayısı	2	3
Mobilizasyon öncesi immunomodülatör ilaç kullanımı	6 (%6,1)	4 (%33,3)
Radyoterapi maruziyeti	8 (%8,2)	1 (%8,3)
Sigara kullanımı	46 (%47,9)	4 (%33,3)

### ■ Veri Yönetimi

## SS-39 Referans Numarası: 99

### SÖZ UÇAR YAZI KALIR: JACIE AKREDİTE MERKEZ PRATİĞİ

Hakan Özdoğu<sup>1</sup>, Can Boğa<sup>1</sup>, Süheyl Asma<sup>1</sup>, İlknur Kozanoğlu<sup>1</sup>, Mahmut Yeral<sup>1</sup>, Cem Kıs<sup>1</sup>, Songül Tepebaşı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi

**Giriş:** Hematopoietik kök hücre nakli ve hücre tedaviler oldukça zor ve karmaşık bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi hastalar açısından ilaç toksisitesi, enfeksiyon ve graft versus host hastalığı (GvHH) gibi morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Avrupa Birliği Parlamento ve Komisyon Direktifleri (2004/23/EC Sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Direktifi, 2006/17/EC sayılı Konsey Direktifi ve 2006/86/EC sayılı Konsey Direktifi) hasta/donor ve kök hücre ürün güvenliğine yönelik bir dizi kurallar yanında, kritik verilerin bütünlüğü ve 30 yıla kadar korunmasını da içeren veri yönetimi konusunda başlıkları içermektedir.1-2 Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği (European Group of Blood and Marrow Transplantation; EBMT)'nin verilerine göre son yıllarda Türkiye, transplant aktivitesini en çok arttıran ülkeler arasındadır.3

Hücresel tedavi ile ilgili yapılan işlemin değerlendirilmesi ve daha sonraki uygun tedavinin planlanması amacı ile gidiş parametrelerinin belirlenmesini düzenli olarak analiz edilmesini ve takip edilmesini gerektirir. Aynı şekilde diğer tedavi hücrelerinin (CART Cell, virüs spesifik hücreler DLI vb.) etkinliğinin yakın takip edilmesi önemlidir. Merkezlerin bu amaçla valide edilmiş bir sistem oluşturması, oluşturulan sistemde kayıtların doğru ve eksiksiz kaydedilmesi, yılda dört kez analiz edilmesi ve sonuçların tüm ekiple paylaşılması gereklidir. Kalite Yönetim Planında belirlenen hedeflerden sapma varsa kök nedeni araştırılmalı ve gerekli ise düzeltici faaliyet planlanmalıdır.<sup>4-5</sup>

FACT-JACIE, kalite standartları gidiş parametrelerinin analizi ve hücresel tedavinin etkinliğini gösteren parametrelerin olmasını gerektirir. Standartlar, engraftman zamanı, hücresel tedavi hastalarında 30 günlük, 100 günlük ve bir yıllık mortalite, akut ve kronik GvHH ve santral kateter enfeksiyonların analizini istemektedir.<sup>5</sup>

Bu çalışmada amaç kritik verilerin doğru ve eksiksiz kaydının, hasta gidiş parametrelerini olumlu etkilediği, hasta, donör, ürün ve çalışan güvenliğine katkı sağladığını göstermektir.

**Metod:** Merkezimizde hücresel tedaviler ile ilgili tüm kritik parametreler tanımlanmıştır. Parametrelere ait veriler düzenli ve gerçek zamanlı olarak hastane bilgi yönetim sistemine entegre olarak geliştirilen özel hematoloji modülü PRANA'ya kaydedilmektedir.

Merkezimiz, EBMT'nin kayıtlı üyesidir (CIC:589). Nakil işlemi ile ilgili EBMT istenilen veriler (MED-A ve MED-B), hastanın kimlik bilgileri paylaşılmadan veri yöneticisi tarafından ProMISE veri tabanına kaydedilir. Kayıtların doğruluğu Kayıt Denetleme Grubu üyeleri tarafından düzenli olarak kontrol edilmektedir.

EBMT'nin 2020 yılından itibaren üyeleri için geliştirdiği erişilebilir evrensel bir sistem ile merkezimizin hasta takip ve genel yaşam (OS) eğrileri tanımlanmıştır.

**Sonuç:** Merkezimize 2021 Şubat ayı içerisinde, EBMT tarafından hazırlanan, 587 Nakil Merkezini kapsayan bir raporu gönderilmiştir. Hasta takibi ve hasta veri kayıtları açısından yapılan kıyaslamada Başkent Üniversitesi Adana Erişkin KIT Merkezi 100 üzerinden 100 tam puan almıştır (Şekil 1 ve 2).

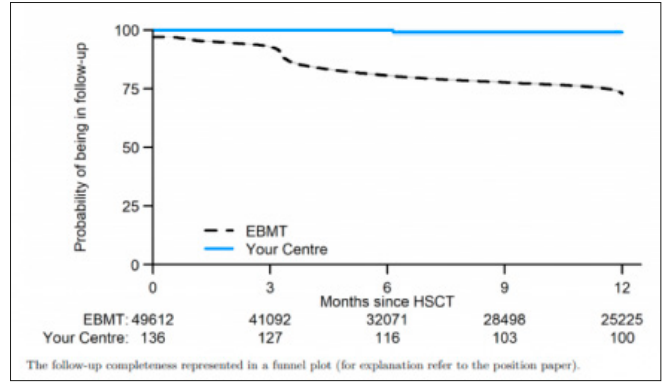
**Tartışma:** Kurumların başarılı veya başarısız olmasında veri yönetimi ve veri kalitesi köşe taşlarındandır. Sağlık sisteminde kritik verilerin doğru ve eksiksiz kaydının, hasta gidiş parametrelerini olumlu etkilediği, hasta, donör, ürün ve çalışan güvenliğine katkı sağladığını bilinmektedir.<sup>6</sup>. Nitekim; kurumumuz, uygulamaların geliştirmek ve daha verimli hale getirmek amacıyla iyi bir veri yönetim sistemi kurmuş ve geliştirmeyi sürdürmektedir. EBMT'nin raporunda da bunun yansımaları görülmektedir.<sup>6</sup>.

Bu bilinç ve kültürün, tüm ilgili ulusal kurumlara genişletilmesi, verilerin yurt içi ve yurt dışına kesintisiz ve doğru (TDIS, ProMISE gibi) aktarılması bu alanda uluslararası düzeyde ülkemizin konumunu güçlendirecektir.

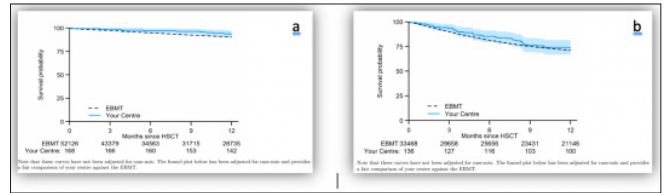
**Anahtar kelimeler:** Kalite yönetimi, kritik parametreler, veri güvenliği

#### Kaynaklar

- 31 Mart 2004 tarihli; 2004/23/EC Sayılı, Avrupa Parlamentosu ve Konseyi direktifi; İnsan Doku ve Hücrelerinin Bağışı, Alımı, Test Edilmesi, İşlenmesi, Depolanması, Saklanması ve Dağıtımını Güvenlik ve Kalite Standartlarını Belirlemeye İlişkin.
- 8 Şubat 2006 tarih ve 2006/17/EC sayılı komisyon direktifi Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin insan doku ve hücrelerinin bağışı, alımı ve test edilmesine ilişkin teknik şartlar ile ilgili 2004/23/EC sayılı Direktifini uygulayan.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. Bone marrow transplantation 2016;51(6), 786-92.
- Caunday O, Bensoussan D, Decot V, Bordignon P, Stoltz JF. Regulatory aspects of cellular therapy product in Europe: JACIE accreditation in a processing facility. Biomed Mater Eng. 2009; 19:373-9.
- FACT-JACIE – Standards for Haematopoietic Progenitor Cell Collection, Processing and Transplantation, 7 th Edition 2018.
- Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D, Baldomero H, Chabannon C, Cornelissen J et al. Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2011; 29: 1980-1986.



Resim 1. Merkezimizin bir yıllık hasta takip grafiği



Resim 2. Merkezimizin olog (a) allojenik (b) OS grafiği (tüm hastalıklar dahilidir)

## Enfeksiyöz Komplikasyonlar

SS-40

Referans Numarası: 104

### POSTTRANSPLANT SİKLOFOSFOMİD KULLANIMI VE AKRABA DIŞI NAKİLLER BK VİRÜS İLİŞKİLİ HEMORAJİK SİSTİT SIKLIĞINI ARTIRIYOR MU?

Gizem Zengin Ersoy<sup>1</sup>, Başak Adaklı Aksoy<sup>1</sup>, Özlem Başoğlu Öner<sup>1</sup>, Selime Aydoğdu<sup>7</sup>, Funda Çiçe<sup>1</sup>, Ceyhan Bozkurt<sup>2</sup>, Ali Tolgay<sup>1</sup>, Nuşabe Kaya<sup>5</sup>, Şahin Kabay<sup>6</sup>, Ozan Özkaya<sup>3</sup>, Tunç Fişgin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Altınbas Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Çocuk Kemik İliği Nakli Ünitesi

<sup>2</sup>İstinye Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

<sup>3</sup>İstinye Üniversitesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

<sup>4</sup>Altınbas Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Cerrahisi

<sup>5</sup>Altınbas Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Radyoloji

<sup>6</sup>Altınbas Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Üroloji

<sup>7</sup>İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü

**Amaç:** Hemorajik sistit transplantasyon hastalarında sıkça görülen bir komplikasyondur. BK virüs ilişkili geç hemorajik sistit öncelikle erişkin popülasyonun komplikasyonuyken; pediatrik kök hücre nakli hastalarında da mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Bu çalışmada amacımız merkezimizde BK virüs ilişkili hemorajik sistit komplikasyonu yaşamış olgularımızın özelliklerinin saptanması ve literatürle karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız için Altınbas Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi Çocuk Kemik İliği Nakil ünitesinde Ocak 2017-Eylül 2020 yılları arasında allojenik (akraba içi n:133; akraba dışı n:123), haploidentik(n:31) ve olog(n:40) kök hücre nakli yapılmış olan 121 kız, 206 erkek toplam 327 hastanın verisi retrospektif olarak taranmıştır. Veriler SPSS 23 programı ile analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Nakil sonrası ilk 100 gün içinde idrarda BK virüs pozitifliği saptanan toplam 93 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 36 hastada(%11) hemorajik sistit saptanmıştır. 27(%8) semptomatik hastaya tedavi verilmiştir. Çalışmamızda BK virüs ilişkili hemorajik sistit sıklığının kullanılan kök hücre çeşidi(p:0,044), nakil sonrası siklofosfomid kullanımı(p:0,000), GVHD görülmesi(p:0,01), akraba dışı donörden nakil yapılması(p:0,012), hastanın yaşı ile ilişkili olduğu(p:0,001); literatürden farklı olarak CMV reaktivasyonu(p:0,111), busulfan(p:1,0) veya treosulfan(p:0,854) kullanımı, cinsiyetten(p:0,274) etkilenmediği görülmüştür.



**Sonuç:** Kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda BK virüs enfeksiyonları ilişkili hemorajik sistit önemli bir komplikasyondur. 7 yaş üzeri, GVHD görülen, nakil sonrası siklofosomid kullanılan, akraba dışı donörden nakil yapılmış hastalarda bu komplikasyon görülme riski artmaktadır. Bu grup hastaların BK virüs enfeksiyonu ve hemorajik sistit gelişimi açısından dikkatli izlenmesi önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Hemorajik sistit, BK enfeksiyonu, Posttransplant siklofosomid, akraba dışı nakil

#### Kaynaklar

- Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, et al. ECIL-6 Group. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan 1;73(1):12-21. doi: 10.1093/jac/dkx324. PMID: 29190347.
- Lam W, Storek J, Li H, Geddes M, et al. Incidence and risk factor of hemorrhagic cystitis after allogeneic transplantation with fludarabine, busulfan, and anti-thymocyte globulin myeloablative conditioning. *Transpl Infect Dis.* 2017 Jun;19(3). doi: 10.1111/tid.12677. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28199755.
- Kerbaux LN, Kerbaux MN, Bautzer V, et al. Severe hemorrhagic cystitis caused by the BK polyomavirus is associated with decreased survival post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2019 Oct;21(5):e13101. doi: 10.1111/tid.13101. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31054192.
- Imlay H, Xie H, Leisenring WM, et al. Presentation of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2020 Feb 25;4(4):617-628. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000802. PMID: 32074279; PMCID: PMC7042995.

**Tablo 1.** Akraba Dışı Nakiller ve BK virüs ilişkisi

	Hasta Sayısı	BK virüs(+) hasta sayısı	Görülme yüzdesi (%)
Akraba İçi Nakiller	135	25	18,5
Akraba Dışı Nakiller	123	38	30,9

	Hasta Sayısı	Hemorajik Sistit Görülen Hasta Sayısı	Görülme Yüzdesi (%)
Kemik iliini	87	3	3,4
periferik kök hücre	215	29	13,4
kemik iliği+ kordon kanı	4	0	0
kemik iliği+ periferik kök hücre	21	4	19,04

#### ■ Enfeksiyöz Komplikasyonlar

### SS-41 Referans Numarası: 106

#### PEDİATRİK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SERVİSİMİZDE FEBRİL NÖTROPENİ VE ENFEKSİYON ATAKLARINDA COVID-19 ENFEKSİYONLARININ ROLÜ

Hakan Sarbay<sup>1</sup>, Avni Atay<sup>1</sup>, Barış Malbora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tc Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi

**Giriş:** Dünya çapında yaygınlaşmasına rağmen, COVID-19'un epidemiyolojik ve klinik özellikleri kanserli ve hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) olan çocuklarda tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada ülkemizde pandeminin ilk dört ayında pediatrik hematoloji-onkoloji servisi ve HKHN ünitesinde COVID-19 enfeksiyonu sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Materyel Method:** Şubat-Mayıs 2020 tarihleri arasında COVID-19 pandemisinin ilk 4 aylık döneminde pediatrik hematoloji ve onkoloji servisi ile pediatrik HKHN ünitesinde yatan çocukların enfeksiyon atakları değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları, hemoglobin ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, solunum yolu enfeksiyon bulguları, kan, katater ve idrar kültürü analizi, PA AC grafisi ve varsa toraks BT sonuçları, COVID-19 PCR analizi sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** Değerlendirilen 62 hastanın 35'i (%56) erkek, 27'si (%44) kızdı. Ortalama yaş  $\pm$  SS 8.7  $\pm$  6.3 yıl idi. 22 (%33) hastaya allojenik HKHN, 3 (%4)

hastaya otolog HKHN uygulandı. 4 aylık dönemde toplam 93 enfeksiyon atağı görüldü. 93 enfeksiyon atağının 89'u ateşli nötropeni idi. Enfeksiyon nedeni tespit edilemeyen, solunum sistemi semptomları olan ve uluslararası seyahat öyküsü olan 22 hastadan COVID-19 PCR analizleri gönderildi. Ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı olan ALL tanılı bir hastada COVID-19 enfeksiyonu saptandı. Laboratuvar testlerinde, beyaz kan hücresi sayısının 0,03x10<sup>3</sup> /  $\mu$ L, nötrofil sayısı 0,01x10<sup>3</sup> /  $\mu$ L, lenfosit sayısı 0,02x10<sup>3</sup> /  $\mu$ L, hemoglobin 8,3 g / dL, trombosit sayısı 13x10<sup>3</sup> /  $\mu$ L saptandı. Bilgisayarlı toraks tomografisinde (BT) yaygın infiltrasyonlar mevcuttu (Şekil 1). Hidroksiklorokin (ilk gün 13 mg / kg / gün, 4 gün 6,5 mg / kg / gün), Lopinavir / Ritonavir (300 mg / kg / gün-75 mg / kg / gün) tedavileri başlandı. Solunum sıkıntısı artan hasta yoğun bakım ünitesine alınıp entübe edildi. Tedavinin 8. gününde multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Hastaya tanı konulduğunda diğer hastalarda ve sağlık personelindeki taramalarda COVID-19 enfeksiyonu saptanmadı.

**Sonuç:** COVID-19 enfeksiyonu çocuklarda erişkinlere göre daha nadir görülmesine rağmen özellikle immunsupresif hastalarda mortalite ile gidebilmektedir. Kanser tedavisi gören veya HKHN yapılan çocuklarda; hasta ve hasta yakınlarının eğitimi en az sağlık personelinin eğitimi ve hastanede alınan tedbirler kadar önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, pediatrik kanser, HSCT

#### ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

### SS-42 Referans Numarası: 107

#### HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTI YAPILAN HASTALARDA PULMONER KOMPLİKASYONLAR

Harun Sivlim<sup>1</sup>, Güzin Cinel<sup>1</sup>, İkbâl Ok Bozkaya<sup>1</sup>, Gökçen Dilşâ Tuğcu<sup>1</sup>, Özlem Arman Bilir<sup>1</sup>, Şerife Mehtap Kanbur<sup>1</sup>, Namuk Yaşar Özbek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi

**Amaç:** Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrası pulmoner komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Çalışmamızın amacı, pulmoner komplikasyon gelişen hastaların önlenilebilir ve önlenemeyen risk faktörlerini belirleyip, bundan sonra yapılacak olan nakillerde ve gelişebilecek pulmoner komplikasyonlarda mortalite ve morbiditeyi azaltarak en aza indirmektir.

**Gereç yöntem:** Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi SUAM 2010-2019 yılları arasında HKHT yapılan hastaların dosyaları geriye dönük incelenmiş ve pulmoner komplikasyonlar için risk faktörleri araştırılmıştır.

**Bulgular:** HKHT yapılan 314 hastadan 130'unda (%41,4) nakil sonrası pulmoner komplikasyon gelişmiştir. 130 hastanın yarısı kız yarısı erkekti. Pulmoner komplikasyonu olan hastaların tanı yaşı ortanca 55,3 ay, nakil yaşı ortanca 100,5 aydı. Hastaların 73'ünde (%56,2) erken dönem, 43'ünde (%33,1) geç dönem, 14'ünde (%10,7) hem erken hem geç dönemde pulmoner komplikasyon geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca enfeksiyöz olup olmama durumu incelendiğinde 104 hastada (%80) enfeksiyöz neden, 8 hastada (%6,2) enfeksiyöz olmayan neden ve 18 hastada (%13,8) hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan neden tespit edilmiştir. Nakil yaşı büyük olanlarda geç dönem, donör tipi allojenik olanlarda, donör haplo-identik olanlarda ve donör yakınlığı akraba dışı olanlarda erken dönem pulmoner komplikasyon gelişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tanı gruplarından immün yetmezlik olanlarda, GVHH hazırlık rejiminde antitimosit globülin (ATG) kullanılan hastalarda, primer hastalığına bağlı pulmoner tutulum olanlarda, geçirilmiş pulmoner hastalığı olanlarda ve nakil ünitesine akciğer komplikasyonu ile devredilenlerde erken dönem komplikasyon oranı anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Hazırlık rejimi AML ve ALL özelinde incelendiğinde busulfan alanlarda TBI alanlara göre anlamlı derecede pulmoner komplikasyon gelişimi yüksek tespit edilmiştir. Enfeksiyöz olmayan komplikasyonlardan en fazla bronşiolitis obliterans tespit edilmiştir. Tanı grupları karşılaştırıldığında enfeksiyöz/enfeksiyöz olmayan pulmoner komplikasyon gelişimi açısından aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Enfeksiyöz pulmoner komplikasyonların tanı anında ağır nötropeni olma oranı anlamlı derecede yüksektir. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların %43,8'inde aynı anda başka bir organda GVHH birlikteliği vardır. Enfeksiyöz olmayan grupta GVHH görülme sıklığı

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Özellikle kronik cilt, kronik ağız mukoza, kronik göz GVHH'si anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların nakil öncesi spirometri değerleri geçirmeyenlerden daha düşük olup izlemde FEV1 %, FVC %ve FEF 25-75 %'in ay ay yapılan karşılaştırmasında da pulmoner komplikasyon geçirenlerde değerlerin diğer gruba göre yine anlamlı derecede düşük seyrettiği gösterilmiştir. Çok değişkenli regresyon analizinde tanıdan nakile kadar geçen süre, CD34>5x106 ve GVHH profilaksisi verilmemesinin HKHT sonrası pulmoner komplikasyonların gelişimini öngörmeye etkili olduğu gösterilmiştir. 17 hastada bronşiolitis obliterans (BO) gelişmiş ve bu hastaların tanı ve nakil yaşları istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük bulunmuştur. BO'da başka organda birlikteliği GVHH anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların %32,3'ü pulmoner komplikasyon veya başka bir nedenle kaybedilmiştir.

**Sonuç:** HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişimi önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup hastanın primer hastalığı, nakil ve donörün özellikleri, akciğerin nakil öncesi ve sırasındaki durumu, hazırlık rejiminde kullanılan tedaviler, GVHH varlığı gibi birçok etken birlikte çeşitli pulmoner komplikasyonlar için risk faktörleridir. Hastaların tüm bu özelliklerinin bilinmesi pulmoner komplikasyonların gelişiminin önlenmesinde ve erken müdahaleler için gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, pulmoner komplikasyonlar, erken ve geç dönem pulmoner komplikasyonlar, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar, GVHH, SFT

#### ■ Pediatrik Konular

### SS-43 Referans Numarası: 108

#### BİR YAŞ ALTI İNFANT HASTALARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU;TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Fatma Demir Yenigurbuz<sup>1</sup>, Didem Atay<sup>1</sup>, Burcu Akıncı<sup>1</sup>, Arzu Akçay<sup>1</sup>, Gülyüz Öztürk<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Acıbadem Mehmetali Aydınlar Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, Altunizade Hastanesi Pediatrik Kit Bölümü

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) pek çok malign ve nonmalign hastalık için hayat kurtarıcı ve küratif tedavi yöntemidir. İnfantlarda özellikle de 1 yaş altında nakil yapılan hasta sayısı diğer yaş gruplarına göre daha azdır. Burada allojenik HKHT yapılan 1 yaş ve altındaki infantlarda nakil endikasyonları, komplikasyonlar ve sağkalımın değerlendirilmesi amaçlandı.

**Hastalar - Yöntem:** Nisan 2011 – Aralık 2020 tarihleri arasında allojenik kök hücre nakli yapılmış olan toplam 600 hastadan 1 yaş ve altında nakil olan toplam 48 hasta bu retrospektif çalışmaya dahil edildi.

**Sonuçlar:** Hastaların transplantasyon median yaşı 8 ay (2.5-12 ay) olup, E/K oranı 1.18 bulundu. Tanıdan transplantasyona kadar geçen median zaman 4 ay (1-12 ay)'dı. Tanılara bakıldığında 27 hastaya (%56) immün yetmezlik (ağır kombine immünyetmezlik: n=15; hemofagositik lenfositosis: n=9, kronik granüloematöz hastalık: n=1, Wiscott-Aldrich sendromu: n=2), 21 hastaya (%44) immün yetmezlik dışı nedenlerle (genetik metabolik hastalık: n=10, malignite: n=5, hemoglobinopati:n=6) nakil yapılmıştı. Öndört hastaya tam uyumlu kardeşten, 7 hastaya tam uyumlu akraba vericiden, 10 hastaya tam uyumlu akraba dışı vericiden, 17 hastaya ise haploidentik (anne-baba) kök hücre transplantasyonu yapılmıştı. Median izlem süresi 29 aydı (1-118 ay). Primer graft yetersizliği 5, sekonder graft yetersizliği 3 hastada görüldü. Toplam 19 hasta nakil sonrası komplikasyonlar ve relaps nedeniyle kaybedildi (nakil ilişkili komplikasyonlar: n=11, relaps n=1, progresif hastalık: n=7). Nakil sonrası ilk 100 günlük dönemde kaybedilen 11 hastanın 7'sinde transplant ilişkili komplikasyonlar, 4'ünde hastalık progresyonu mevcuttu. Genel sağkalım post transplant ilk 100 gün için %77.1, ilk 1 yılda %62.1, takip sonu 10 yılda %58.4 olarak bulundu. Malignite ve hemoglobinopati tanıları ile yapılan hastaları çıkartıp hastaları transplantasyon zamanındaki yaşına göre 2 gruba ayırdığımızda (grup 1 ≤6 ay, grup 2 > 6 ay) iki grup arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.39). Grup 1'deki hastalar için post transplant ilk 100 gün için %68.8, ilk 1 yılda %50, takip sonu 6 yılda

%50 olarak bulundu. Grup 2'deki hastalar için post transplant ilk 100 gün için %81, ilk 1 yılda %65.8, takip sonu 6. ve 10 yılda %57.6 olarak bulundu.

**Tartışma:** İnfantlarda nakil endikasyonları çok çeşitli olup büyük çoğunluğunu genetik metabolik hastalıklar ve immün yetmezlikler oluşturmaktadır. Bizim hasta grubumuzun da büyük çoğunluğunu oluşturan immün yetmezliklerde özellikle ağır kombine immün yetmezlikte; tanı konulur konulmaz, ciddi enfeksiyonlar olmadan nakil yapmanın prognoz üzerine son derece olumlu etkisi vardır. Tam uyumlu donörün bulunamadığı durumlarda zaman kaybedilmemeli alternatif olarak haploidentik kök hücre transplantasyonu planlanmalıdır. Nakil başarısını etkileyen; hastalık durumu, donör tipi, graft versus host hastalığı gibi pek çok etken mevcuttur ancak infantlarda yapılan nakil sayısı az olduğundan yaşam oranları, geç yan etkilerin değerlendirilmesi için daha çok sayıda hasta ile yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Infant, kök hücre, allojenik nakil

#### ■ Multipl Myelom

### SS-44 Referans Numarası: 111

#### MULTİPLE MYELOM'DA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ HAZIRLAMA REJİMİ OLARAK YÜKSEK DOZ MELFALAN'A BUSULFAN EKLENMESİNİN SONUÇLARI-TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Cemaleddin Öztürk<sup>1</sup>, Muhammed Yılmaz<sup>1</sup>, Ekin Kırçalı<sup>1</sup>, Hülya Yılmaz<sup>1</sup>, Derya Koyun<sup>1</sup>, Bülent Karakaya<sup>1</sup>, Gül Yavuz<sup>1</sup>, Güldane Cengiz Seval<sup>1</sup>, Sinem Civriz Bozdağ<sup>1</sup>, Selami Koçak Toprak<sup>1</sup>, Meltem Kurt Yüksel<sup>1</sup>, Pervin Topçuoğlu<sup>1</sup>, Günhan Gürman<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

**Giriş:** Multiple Myelom'da (MM) yüksek doz melfalan (Mel200) ile yapılan otolog kök hücre nakli tedavinin temel yapı taşı olmaya devam etmektedir. Yeni tanı MM'da yüksek doz melfalana busulfan (Bu-Mel) eklenmesinin tedavi etkinliği sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre Bu-Mel'in etkinliği bir çalışmada progresyonsuz sağkalım açısından daha üstün görünürken bir başka çalışmada Mel200'e üstünlüğü gösterilememiştir. Bu retrospektif analizin hedefi, birinci ve ikinci otolog kök hücre nakli (OKHN) olan hastaların Bu-Mel hazırlama rejimi ile tedavi sonuçlarını araştırmaktır.

**Metot ve Hastalar:** Mayıs 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında merkezimizde Bu-Mel hazırlama rejimi ile OKHN olan toplam altı hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalarda, ardışık 3 gün busulfan 3.2mg/kg/gün dozundan intravenöz olarak ve bir gün melfalan 140mg/m<sup>2</sup> intravenöz olarak uygulanmıştır. Hastalarda, serum busulfan düzeyi takibi yapılarak AUC hedefi 1000-1200 µmol/L.dk olarak ayarlandı. Hastalarımızın nakil sonrası medyan takip süresi 10.9 (1.1-19.8) aydır. Hastaların medyan yaşı 45.5 (38-61) yıldır. Hastaların beşi erkek, biri kadındır.

**Sonuçlar:** Hastaların immünglobin ve hafif zincir tipi, nakil öncesi alınan medyan tedavi sayıları, ISS evreleri, ECOG skoru, FISH özellikleri, nakilden önceki tedavi yanıtı, nakil sonrası tedavi yanıtı, yatış süreleri, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süresi 9,4 ay olarak bulunmuştur. Hastaların hiç birinde tiflit gelişmezken, üçünde nakil sonrası ilk 100 günde CMV reaktivasyonu gelişmiş, bir tanesinde ise invazif akciğer aspergillozisi gelişmiştir. Hastaların beş tanesinde TPN ihtiyacı olmuş ve 3 tanesinde grade 3-4 mukozit gelişmiştir.

**Tartışma:** Yüksek doz melfalan, fit multiple myelom hastalarının tedavisinde en önemli yapı taşlarından biridir. Busulfan'ın melfalan ile bazı hematolojik malignitelerde sinerjistik anti-kanser özelliğini gösteren çalışmalar, Bu-Mel kombinasyonunun otolog nakil öncesi hazırlık rejimi olarak kullanılmasında cesaret verici olmuştur. <sup>1</sup> Bashir ve ark. Bu-Mel kombinasyonunun, Mel200' e kıyasla yeni tanı MM'da daha uzun PFS sağladığını göstermişlerdir. <sup>2</sup> Çalışmamızdaki hastaların hepsinin relaps refrakter hastalar olması ve üç hastanın ikinci kez otolog nakil olduğu düşünüldüğünde, elde edilen yaklaşık 9 aylık PFS sonucu, yapılacak kıyaslamalı çalışmaları olumlu sonuçlarına dair bir ip ucu olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Multiple myeloma, hematopoietic cell transplantation, busulfan, melfalan



## Kaynaklar

1. Teo EC, Valdez BC, Ji J, et al. Synergistic cytotoxicity of busulfan, melphalan, gemcitabine, panobinostat, and bortezomib in lymphoma cells. *Leukemia & lymphoma* 2016;57:2644-52.
2. Bashir Q, Thall PF, Milton DR, et al. Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haemopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 2019;6:e266-e75.

Tablo 1 Hastaların özellikleri

Özellik	Yaş	C i n s	Ig Tipi	ISS	FISH	Tx Sayı	Tx Öncesi Hastalık Durumu	Tx Sonrası Yanıt	Tx Öncesi Aldığı Tedavi Sayısı	Nöt.Eng. Günü	Trom. Eng. Günü	Yatış Süresi
Hasta1	38	E	IgG-k	1	t(4-14), del(13q)-8, +7	2	PD	CR	5	35	42	39
Hasta2	38	E	HZ-λ	2	dup(1q), +7	1	PR	PR	2	11	10	15
Hasta3	54	E	IgG-λ	2	NA	1	PR	CR	2	21	42	78
Hasta4	61	E	IgG-λ	2	del(13q)	2	VGPR	VGPR	6	11	9	14
Hasta5	44	E	IgA-λ	1	Normal	2	VGPR	CR	2	12	10	12
Hasta6	49	K	IgG-k	2	+8, del(13q)	1	SD	NA	3	10	9	12

## ■ Enfeksiyöz Komplikasyonlar

SS-45

Referans Numarası: 112

## MELFALAN JENERİKLERİ ARASINDAKİ TİFİLİT YAN ETKİ SIKLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI

Nebahat Öztürk<sup>1</sup>, Hülya Yılmaz<sup>2</sup>, İrem Alkan Tekeş<sup>2</sup>, Güldane Cengiz Seval<sup>1</sup>, Sinem Civriz Bozdağ<sup>1</sup>, Meltem Kurt Yüksel<sup>1</sup>, Pervin Topçuoğlu<sup>1</sup>, Selami Koçak Toprak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**Giriş:** Kemoterapötik ilaçların birçok yan etkisi olmakta. Bu yan etkilerin bazıları sadece yaşam kalitesini bozarken, bazıları ciddi mukozit sonucu sepsise kadar uzanan sekonder enfeksiyonlarla sonuçlanabilir(1). Nötropenik enterokolit bu komplikasyonlardan biridir.Esas olarak nötropenik hastalarda ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden, nekrotizan bir enterokolit(2). Sitotoksik ilaçlar veya diğer yollarla mukozal hasar, derin nötropeni ve mikroorganizmalar tarafından invazyona karşı bozulmuş konak savunması gibi faktörler patogeneze sorumludur(3,4).Çekum genellikle etkilenir ve süreç sıklıkla çıkan kolon ve terminal ileuma uzanır, ilk belirti ateş ve karın ağrısıdır (5,6). Bazı kemoterapötiklerin mukozit etkisi daha fazladır. Antibakteriyel ilaç yan etkilerinde jenerikler arasında farklılık olduğunu gösteren çalışmalar olsa da, kemoterapötikler arasında böyle bir karşılaştırma yapılmamıştır. Bu çalışma melfalanın jenerikleri ile tifilit yan etkisi sıklığı arasında farklılığı araştırmak için yapılmıştır.

**Materyal-Metod:** Temmuz 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi, erişkin kemik iliği transplantasyon ünitesinde yatan hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Melfalan kullanan multiple miyelom ve BEAM protokolü ile hazırlanan lenfomalı hastalar çalışmaya dahil edildi. Toplamda 100 hasta dosyası ve kayıt sistemi retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Hastalarda toplamda 4 farklı firmaya ait melfalan etken maddeli ilaç kullanıldı.Hastaların %75'i (n=75) multiple miyelom tanılıydı, kalanlar hodgkin lenfoma ve non-hodgkin lenfoma tanılı hastalardan oluşmaktaydı. Görüntüleme yöntemi (Bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi) ve klinik olarak hastaların %17'sinde (n=17) tifilit saptanmışken, %16'ında klinik olarak tifilit düşünülmüş ancak görüntüleme kanıtlanamamıştır. Toplamda 33 hasta tifilit tedavisi almış olup, bunların %54'ünün aynı jenerik melfalanı kullandığı görülmüştür. Hasta sayıları ve jenerikler Tablo1'de özetlenmiştir.

**Sonuç:** Kliniğimizde belli dönemlerde tifilit vakalarında artış olması üzerine yapılan incelemede, olguların yarısından fazlasının Kanada meşei melfalan ile olduğu görüldü. Her olgu için advers etki formu doldurulup diğer markaların kullanımına ağırlık verildi.Tifilit vakaları melfalan etken maddeli ilacın yan etkisi olduğundan hala görülmekte ancak sıklığı azalmış olarak gözlenmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Tifilit, melfalan

## Kaynaklar

- 1- Jensen, S. B., & Peterson, D. E. (2014). Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research. *Journal of oral pathology & medicine*, 43(2), 81-90.
- 2-Ranjbar, S., Seyednejad, S. A., Zakeri, S. E., Rezaeizadeh, H., & Rahimi, R. (2021). Probiotics for Prophylaxis and Management of Breast Cancer: Preclinical and Clinical Evidence. In *Probiotic Research in Therapeutics* (pp. 159-189). Springer, Singapore.
- 3-Urbach, D. R., & Rotstein, O. D. (1999). Typhilitis. *Canadian journal of surgery*, 42(6), 415.
- 4- Abu-Sbeih, H., Ali, F. S., Chen, E., Mallepally, N., Luo, W., Lu, Y.,... & Wang, Y. (2020). Neutropenic enterocolitis: clinical features and outcomes. *Diseases of the Colon & Rectum*, 63(3), 381-388.
- 5-Katz, J. A., Mahoney Jr, D. H., Fernbach, D. J., Wagner, M. L., & Gresik, M. V. (1990). Typhilitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer*, 65(4), 1041-1047.
- 6- Erturk, U. S., Turak, E. E., Kaynar, L., & Fadel, E. (2020). Current Approach to Neutropenic Enterocolitis. *Erciyes Medical Journal*, 42(2), 119-121.

Hasta Sayısı	Menşei	Tifilit vaka sayısı	Tifilit şüpheli vaka sayısı	
37	Kanada	10	8	18
44	Hollanda	6	3	9
16	İngiltere	0	4	4
3	Almanya	1	1	1

## ■ Deneysel Kök Hücre Nakli

SS-46

Referans Numarası: 113

## FARE-İNSAN XENOGRAFT HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ MODELİNDE VPA VE/VEYA NAM İLE EKSPANDE EDİLMİŞ HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRELERİN ENGRAFMAN KİNETİKLERİ

Eylül Turan<sup>1</sup>, Emine Begüm Genç Öncül<sup>1</sup>, Hasan Yalım Akın<sup>1</sup>, Mahsa Yousefzadeh<sup>1</sup>, Murat Çağan<sup>2</sup>, Mehmet Murat Seval<sup>3</sup>, Klara Dalva<sup>4</sup>, Pınar Yurdakul Mesutoğlu<sup>2</sup>, Mehmet Sinan Bektaş<sup>2</sup>, Meral Bektaş<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kordon Kanı Bankası

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

<sup>4</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

<sup>5</sup>Istinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Giriş:** Kordon Kanı Hematopoietik Kök Hücre (HKH)'leri,erişkin HKH'lere oranla daha yüksek proliferatif özellikte olmaları ve 1 log daha az sayıda CD34/kg dozunda uygulanmaları nedeniyle erişkin HKH nakillerine oranla daha geç engraftman ve enfeksiyon riskine yol açmaktadır.Bu sorunu aşmak için son yıllarda Valproik asit (VPA) ve Nikotinamid (NAM) veya sentetik küçük moleküller aracılığı ile ex vivo ekspansiyon çalışmaları faz-III klinik araştırma düzeyine doğru ilerlemiştir. Ankara Üniversitesi Kordon Kanı Bankası 2010'dan beri Türkiye'nin FACT-NETCORD tarafından akredite olan tek akraba dışı kordon kanı bankasıdır.1600'ü aşkın üniteden ikisi yurtdışı olmak üzere 35 KK HKH nakli gerçekleştirilmiştir. Birimizde VPA ve NAM kullanılarak CD34 havuzunda 353 kata kadar ekspansiyon başarılmıştır. Bu bildiride ex vivo ekspande HKH'ler ile xeno graft fare HKH nakil modelinde engraftman sonuçlarımız sunulacaktır.

**Materyal-Metot:** Çalışmada Ankara Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerinde takipli annelerden onam alınmış KK saklama kriterlerine uymayan (V<70 ml ve TNC <100x10<sup>7</sup>) toplam 10 KK dahil edilmiştir. MACS CD34 MicroBead Kit-UltraPure(Miltenyi Biotec) ile izole taze KK'dan 24-kuyulu plaklar içerisinde 3.500 CD34/kuyu olacak şekilde CC100 sitokin kokteyli (StemCell Technologies) varlığında VPA(1mM) ve/veya NAM(5Mm) ve VPA+NAM eklenerek kültürler sırasıyla 8,21 ve/veya 21 gün boyunca 37°C'de ve %5 CO<sub>2</sub>'de ekspande edilmiştir.Hücreler,8-12 haftalık NOD.Cg-Prkd<sup>csid</sup> IL2rg<sup>tmWj/Sz</sup> (NSG) farelere 200 cGy gamma ışınlanmadan 24 sa sonra 200 µl DPBS içinde süspansiyon olarak 1x10<sup>5</sup>CD34+ hücre 8. ve 21.günlerde intravenöz nakledilmiştir. Her 3-7 günde bir periferik kan örneğinde Thoma'da tam kan sayımları yapılmıştır. Farelerden alınan kanlarda,4.

haftadan itibaren kimerizm analizi için humanCD45 ve mouseCD45 antikorları ile akım sitometri cihazında değerlendirilmiştir(Şekil 1).

**Sonuç:** Sıvı kültürde ekspande edilen  $1 \times 10^5$  CD34+ hücre NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> IL2rg<sup>tmWjl/Sz</sup> (NSG) farelere, 4 adet direkt izolasyon sonrası, 6 VPA sonrası, 3 adet 8 gün sitokin varlığında, 6 NAM, 7 VPA+NAM, 3 adet 21 gün sitokin varlığında olarak toplam 29 fareye nakledilmiştir.8 günlük kültürde ekspansiyon kat sayıları VPA, VPA+NAM ve sitokin grubu için sırasıyla; ortanca 21(1-119), 16(3-121), 24(3-67) olarak hesaplanmıştır.21 gün süreli ekspansiyon sonuçları ise NAM için 20 (6-61);VPA+NAM için 68 (35-435) ve sitokin grubu için 26(4-76)'dır. Farelerin nakil öncesi, nakil sonrası ve izleyen 3. ve 7.günlerde alınan ve sayılan tam kan sayımları Şekil 2'de VPA (ortanca değer 7 gün) ve/veya NAM (ortanca değer 10 gün) ile daha hızlı normal değerlere döndüğünü göstermektedir. Dördüncü hafta kimerizm değerleri de ekspande örneklerde %1,8-5,89 aralığında saptanmıştır.Xenograft nakilleri için bu başarılı bir değerdir.Kimerizm değerlerinin,VPA ve/veya NAM ile ekspande edilen nakillerde sadece sitokinle ekspande edilenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

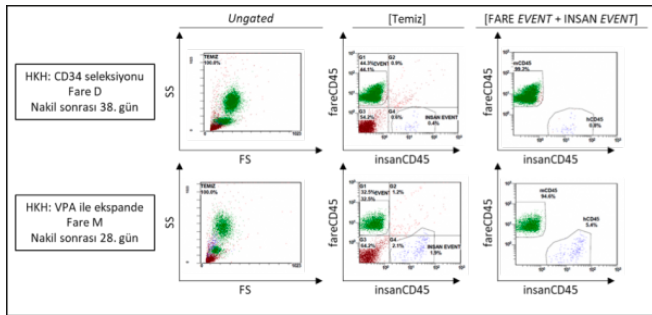
**Tartışma ve Yorum:** *In vitro* ekspansiyon ile ortanca 24(1-435) kat çoğalan CD34 hücrelerle yapılan fare xenograft nakillerinde insan HKH'lerinin engraftmanı kimerizm yöntemi ile 24.-45.günlerde saptanabilmiştir. Kullanılan hazırlama rejimi non-miyeloablative olduğu için nötrofil engraftman kinetikleri değişiklik göstermektedir.Direkt izolasyon sonrası veya sitokin ile ekspansiyona oranla nötrofil engraftman hızları VPA(ortanca değer 7.gün) ve/veya NAM(ortanca değer 10.gün) ile daha hızlı olduğu Şekil 2'de görülmektedir.

VPA'nın klinikte kullanılan ruhsatlı bir anti-epileptik ilaç olması, lösemi tedavisindeki etkinliği,NAM'ın keza bilinen etkin vitamin özelliği bu uygulamanın güvenilirliği konusunda yeterli güveni sağlamaktadır.Ayrıca çalışmamızda ilk kez VPA+NAM birlikteliğinin sıvı kültürde 21.günde etkinliği *in vitro* ve *in vivo*'da gösterilmiştir. Bulgularımız KK HKH'lerinin *ex vivo* çoğaltılarak *in vivo* nakledildiğinde engraftmanı hızlandırabileceğini kanıtlamaktadır.

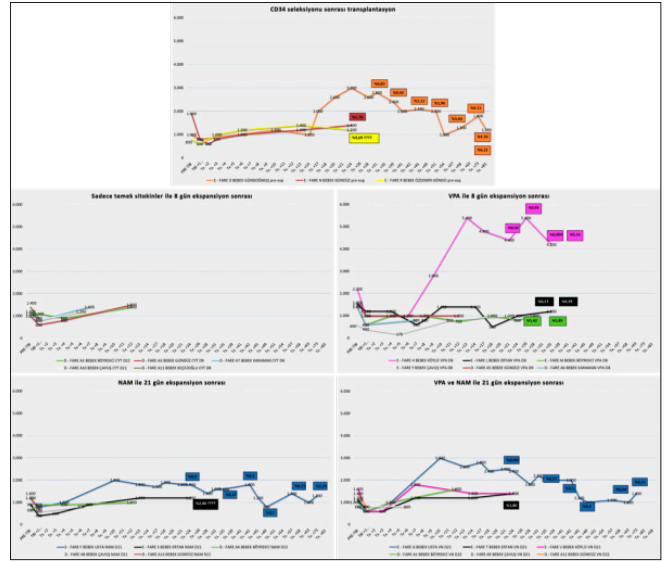
**Anahtar kelimeler:** Kordon kanı, Hematopoietik kök hücre nakli, NSG fare modeli, CD34 ekspansiyon, Kimerizm

**Kaynaklar**

1. Mayani, Hector, vd. "Cord blood research, banking, and transplantation: achievements, challenges, and perspectives." Bone marrow transplantation 55.1 (2020): 48-61.
2. Mahmud, Nadim, vd. "Differential effects of epigenetic modifiers on the expansion and maintenance of human cord blood stem/progenitor cells." Biology of Blood and Marrow Transplantation 20.4 (2014): 480-489.
3. Vulcano, Francesca, vd. "Valproic acid affects the engraftment of TPO-expanded cord blood cells in NOD/SCID mice." Experimental cell research 318.4 (2012): 400-407.
4. Chaurasia, Pratima, vd. "Epigenetic reprogramming induces the expansion of cord blood stem cells."The Journal of clinical investigation 124.6 (2014): 2378-2395.
5. Peled, Tony, vd. "Nicotinamide, a SIRT1 inhibitor, inhibits differentiation and facilitates expansion of hematopoietic progenitor cells with enhanced bone marrow homing and engraftment." Experimental hematology 40.4 (2012): 342-355.



Şekil 1. CD34 seleksiyonunu takiben (üst) ve VPA ile 8 gün ekspande edildikten sonra (alt) farelere nakledilen hücrelerin kimerizm oranları, insanCD45+ hücre popülasyonunun, insan ve fare CD45+ hücrelerinin toplamına bölünmesiyle elde edilmiştir.



Şekil 2. Farelerin nakil öncesi, nakil sonrası ve izleyen 3. ve 7. günlerde alınan ve sayılan tam kan sayımları

**Pediyatrik Konular**

**SS-47**

**Referans Numarası: 114**

**İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK ONKOLOJİ VE KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU MERKEZİ'NİN 30 YILLIK DENEYİMİ**

Zuhal Önder Siviş<sup>1</sup>, Deniz Kızmaoğlu<sup>1</sup>, Berna Atabay<sup>1</sup>, Meral Türker<sup>1</sup>, Haldun Öniz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Izmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji Ve Kemik İliği Transplantasyonu Merkezi

Hematopoietik kök hücre nakli çocukluk yaş grubunda birçok maliyn ve beniy hastalıkta tek küratif ya da alternatif tedavi seçeneğidir. Son yıllarda, destek bakım yöntemlerinin gelişmesi, tedavi endikasyonlarının netleşmesi ve komplikasyonların daha iyi anlaşılması sonucu daha yüksek oranda yüz güldürücü sonuç elde edilmektedir.

Bu çalışmada, Sosyal Sigortalar Kurumu bünyesinde Ege Bölgesinde ve Türkiyede ilk çocuk KİT ünitesi olarak Doç. Dr. Suat Çağlayan tarafından kurulmuş olan merkezimizde 1991 yılından bugüne kadar geçen 30 yıllık süreçte yapılmış olan otoplast ve allojenik kök hücre nakillerinin gözden geçirilmesi amaçlandı.

Merkezimizde ilk naklin yapıldığı 28.02.1991 tarihinden bugüne kadar 62'si beniy, 71'i maliyn hastalığı olan 133 hastaya 14'ü ikinci kez olmak üzere toplam 147 nakil yapıldı. Hastaların 73'ü (%55) erkek, 60'i (%45) kız idi.Yapılan 147 kök hücre naklinin 105'i (%72) allojenik, 42'si (%28) otoplast nakildi. Allojenik nakillerin tamamı tam uyumlu aile içi vericilerden yapıldı. Vericilerin 89'u (45'i kız, 44'ü erkek) kardeş, 8'i anne ve 8'i baba idi.

Beniy nakil grubunda başta 35 hastada 45 nakil ile talasemi major gelmekteydi. Bunu fankoni aplastik anemisi (9 hasta), osteopetrozis (5 hastada 6 nakil), aplastik anemi (4), amegakaryositik trombositopeni ve ağır kombine immün yetmezlik (SCID) (2'şer hasta) ve Dimond-Blackfan anemisi, Griscelli sendromu, Omenn sendromu, Konjenital nötropeni ve adrenolökodistrofi hastaları (biri hasta) izliyordu. Maliyn nakil grubunda ise başta nöroblastom (15 hasta) bulunuyordu. Ardından AML (13 hasta 14 nakil), ALL(13 hasta), hodgkin lenfoma (5 hasta 6 nakil), hodgkin dışı lenfoma (5 hasta), MDS (4 hasta 5 nakil), rabdomyosarkom (4 hasta), KML (3 hasta), hemofagositik lenfositosisoz (2 hasta) ve nazofarinks karsinom, ewing sarkomu, glioblastome multiforme, nüks bilateral retinoblastom ve bilateral retinoblastom sonrası sekonder AML, fibrosarkom ve osteosarkom (biri hasta) gelmekteydi. Bu gruptaki nakillerin 42'si (2'si çift) otoplast, 32'si (biri çift) allojenik nakildi.

Kök hücre kaynağı, allojenik nakillerin 89'unda (%84,8) kemik iliği (Kİ), 11'inde (%10,5) periferik kan (PBSC), 5'inde (%4,7) ise kordon kanı ile birlikte Kİ idi. Otoplast nakillerde kaynak 15 (%35,7) hastada Kİ, 22 (%52,4) hastada PBSC ve 5 (%11,9) hastada PBSC ve Kİ idi.Hastalarda ortalama 18

günde nötrofil engraftmanı ve ortalama 33 günde trombosit engraftmanı olduğu görüldü. Maliyet hastalara yapılan nakillerden 32'sinde hastalar yaşarken 42'sinde kaybedildi. Hasta kayıplarının büyük kısmını hastalık tekrarı ya da ilerlemesi (25 hasta) oluşturmaktaydı. Daha sonra enfeksiyon (8 hasta), venookluziv hastalık (VOD) (2 hasta), engraftman olmaması, kanama, toksik ve verici kökenli lösemi gelişmesi sonucu idi. Benign gruptaki 73 nakilin 60'unda hastalar yaşarken 13'ünde kaybedildi. Ölümün 7'si enfeksiyona bağlı iken diğerleri trombosit alloimmünizasyonu, graft rejeksiyonu ve evde nedeni bilinmeyen ani ölüm sonucu idi. İkinci nakil yapılan 14 hastanın 9'u yaşarken, 5'i kaybedilmişti.

**Anahtar kelimeler:** çocuk, allojeneik kök hücre nakli, olog kök hücre nakli

## ■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-48

Referans Numarası: 116

### NAKİL YAPILAN VE YAPILMAYAN YÜKSEK RİSKLİ KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ SONUÇLARININ YENİLİKÇİ HEDEF TEDAVİLER DÖNEMİNDE KARŞILAŞTIRILMASI

Pelin Aytan<sup>1</sup>, Mahmut Yeral<sup>1</sup>, Çiğdem Gereklioğlu<sup>1</sup>, Mutlu Kasar<sup>1</sup>, Nurhilal Büyükkurt<sup>1</sup>, Süheyl Asma<sup>1</sup>, Aslı Korur<sup>1</sup>, İlnur Kozanoğlu<sup>1</sup>, Hakan Özdoğu<sup>1</sup>, Can Boğa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Adana Başkent Üniversitesi Erişkin Kemik İliği Nakil Merkezi

Kronik lenfositik lösemi(KLL) en sık görülen erişkin lösemisidir(1). Güncel hedef tedaviler altında hastalığın cevabında anlamlı gelişmeler olmuştur. Tahmin edilen sağkalım tanınan itibaren 18 ay ile 10 yıl arasında değişmekte olup(2) 5 yıllık tahmin edilen sağkalım %84'tür(3). Heterojen bir hastalık olup tedavi stratejileri risk grubuna ve hastalığın semptomatik olup olmamasına göre değişir. Yeni tanı almış hastalarda kemoimmunoterapi ile iyi yanıtlar alınmasına rağmen yüksek risk grubundaki hastalarda ilerleyici hastalık hızla gelişir ve tanınan 2-3 yıl sonra ölüme sonuçlanabilir(4-5). Randomize olmayan çalışmamızda merkezimize tedavi için başvuran KLL hastalarımızda AKHN yapılanlarla yapılmayanları karşılaştırmayı amaçladık. Demografik ve klinik özellikler ve sağkalım oranları karşılaştırılmıştır.

**Materyal-Metod:** Adana Başkent Üniversitesi kemik iliği nakil merkezine Ocak 2007–Mart 2019 yılları arasında başvuran yüksek risk grubundaki 33 KLL hastası retrospektif tek merkezli randomize olmayan çalışmaya alındı. Formlarımız JACIE ve EBMT akreditasyon kriterlerine uygun olarak düzenlendi. Merkezimiz etik kurul onayı alındı (KA19/274). JACIE akredite nakil merkezi olarak erken evre asemptomatik KLL hastalarında bekle ve takip et yaklaşımı uygulanır. Merkezimizde hastalarımız 3 EBMT konsensus kriterleri olan TP 53 anormallliği olan semptomatik hastalık, fludarabin refrakter hastalık ve erken intensif tedavi sonrası erken relaps(6) en az birini karşılıyorsa AKHN düşünülmektedir. ECOG(0-1) olması da ilave kriterimizdir. AKHN 13 yüksek riskli KLL hastasına uygulandı. HLA tam uyumlu akraba donörlerden periferik kök hücre nakli uygulandı. Hazırlama rejimi myeloablative olup Busulfan 9,6mg/kg, fludarabin 125 mg/m<sup>2</sup>, antitimosit globülin 30 mg/kg uygulandı. Donör 4 gün 2x5mg/kg G-CSF uygulandı. Graft versusu host hastalığı(GVHD) profilaksisi için -2.günde hastaya siklosporin 3 mg/kg/gün başlandı. Metotreksat 2,4,8. günler 8mg/m<sup>2</sup> uygulandı. KLL'de yüksek GVHD riski nedeni ile nakil sonrası +3 ve +4. Günlerde toplam 60mg/kg siklofosfamid verildi. Yirmi nakil olmayan hastamızın 7'sinde tam uyumlu donör bulunamamış, 13 hastamız da nakil olmak istememiştir. Nakil olmayan hastalarımızda relaps halinde rituksimab+bendamustin ya da R-FC veya ibrutinib verilirken nakil olmuş hastalarımıza relaps durumunda rituksimab+DLI v ibrutinib verilmiştir. Minimal kalıntı hastalık sınır düzeyimiz %0,1dir.

**Sonuçlar:** Demografik ve klinik özellikler açısından nakil olan ve olmayan hastalarda tanı-tedavi zamanı dışında anlamlı fark saptanmamış olup nakil grubunda bu süre daha kısa bulunmuştur. Nakil olan ile olmayanlar arasında tahmin edilen toplam sağkalım(TS) 72,6±15(%95 CI,43,1-102) ve 84,3±13 (%95CI,58,9-109) (p=0,563). 2 ve 5 yıllık TS oranları nakil olmayanlarda %90 ve %40, nakil olanlarda %91,7 ve %57,3 idi. İbrutinib kullanan hastalar karşılaştırıldığında nakil olmayan grupta tahmin edilebilen TS nakil yapılan gruptan daha uzundu. Ancak bu fark anlamlı değildi (93,0±20,8'e karşı 59,0±11,9;p=0,0820). İbrutinib kullanmayan nakil

grubunda tahmin edilebilen TS nakil olmayan gruptakinden daha uzun bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (86,0±17,5a karşı 47,4±6,1ay;p=0,0810). Nakil, relaps ve Binet evrelemesi toplam sağkalımın bağımsız belirleyicileri olarak bulundu. AKHN TS'yi anlamlı olarak uzatıp Binet evreC ve relaps TS'yi anlamlı olarak azaltmıştı.

**Tartışma:** AKHN'nin KLL'de güncel tedaviler altında rolünü değerlendirmek için yüksek riskli KLL hastalarının TS ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarını nakil yapılan ve çeşitli nedenlerle yapılmayan hastalarda karşılaştırdık. Nakil yapılan grupta ibrutinib kullanmayan hastalarda tahmini kümülatif TS nakil olmayan grupta ibrutinib kullanmayan hastalara göre daha iyiydi. Nakilin ilave güncel tedavi almayan hastalarda sağkalımı arttırıp ancak nakil olmayan hastalarda güncel tedavi eklendiğinde nakil grubu ile karşılaştırılabilir olmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** lösemi, allojeneik nakil, ibrutinib,kök hücre,kemoimmunoterapi

**Kaynaklar**

- Chen PH, Ho CL, Lin C, et al. Treatment outcomes of novel targeted agents in relapse/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Med. 2019;8(5). doi:10.3390/jcm8050737
- Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M; Group EGW. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6:vi50-54. doi:10.1093/annonc/mdr377
- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2019. Accessed January 2019. https://www.cancer.net/cancertypes/leukemia-chronic-lymphocytic-cll/statistics.
- Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood. 2014;123(21):3247-3254. doi:10.1182/blood.2014-01-546150
- Rai KR. The natural history of CLL and new prognostic markers. Clin Adv Hematol Oncol. 2008;6(5):4-5; quiz 10-12.
- Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. Leukemia. 2007;21(1):12-17. doi:10.1038/sj.leu.2404441

## ■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-49

Referans Numarası: 117

### İN VİTRO SEMİSOLİD AGAR VEYA SIVI KÜLTÜR KOŞULLARINDA VPA VE NAM GİBİ KÜÇÜK MOLEKÜLLER ARACILIĞI İLE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE EKSPANSİYONU KİNETİKLERİ

Klara Dalva<sup>1</sup>, Hasan Yalın Akin<sup>2</sup>, Emine Begüm Gençler Öncül<sup>2</sup>, Eylül Turasan<sup>2</sup>, Mahsa Yousefzadeh<sup>2</sup>, Erdal Şeker<sup>3</sup>, Hasan Süt<sup>3</sup>, Murat Çağan<sup>4</sup>, Pınar Yurdakul Mesutoğlu<sup>5</sup>, Meral Bektaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Abd

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kordon Kanı Bankası

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Abd

<sup>4</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Abd

<sup>5</sup>İstince Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Abd

<sup>6</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Abd

**Giriş:** Hematopoietik kök hücre (HKH) nakli, hematolojik hastalıklarda uygulanan etkili bir tedavi yöntemidir. Hastalar ve HKH kaynakları arasındaki bireysel farklılıklar, nakil başarısında etkili olmaktadır. Diğerlerine kıyasla daha az sayıda ve primitif HKH içeriği olan kordon kanı (KK) nakillerinde ise bu farklılıklar daha çok ön plandadır. Günümüzde birçok farklı molekül ile KK ekspansiyon yöntemleri geliştirilmektedir. Valproik asit (VPA) ve nikotinamid (NAM), HKH ekspansiyonunda etkili küçük moleküllerdir. Grubumuzca bu moleküllerin sıvı HKH kültürüne ayrı veya birlikte eklendiklerinde yüksek düzeylerde ekspansiyon sağlayabildikleri daha önce gösterilmiştir. Ancak KK örnekleri arasındaki farklılıklar nedeniyle ekspansiyon düzeylerinde ve in vitro koloni (CFU) oluşturma kapasitelerinde yüksek oranda sapma görülmektedir. Bu çalışmada, VPA ve/veya NAM'ın sıvı veya semi-solid kültürlerde etkilerini ayırt edebilmek amacıyla, donör doğum bilgileri, toplanan KK özellikleri ve kültür öncesi seçilen CD34+ HKH'lerin alt fenotipik popülasyonları araştırılmıştır. Bu çalışma bilginiz dahilinde semi-solid CFU kültürlerinde VPA ve/veya NAM'ın direkt uygulandığı ilk çalışmadır.

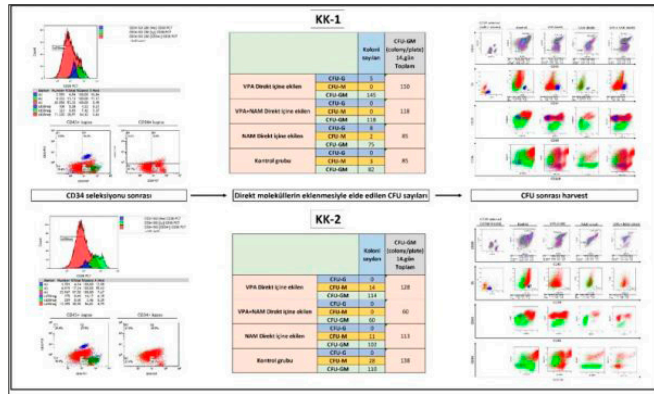


**Materyal-Metot:** Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğinde takipli onamı alınan bağışçılardan toplanan iki KK dahil edilmiştir. CD34+ hücreler, MACS CD34 MicroBead Kit-UltraPure sistemi (Miltenyi Biotech) ile seçilmiştir. Hücrelerin fenotipik özellikleri akan hücre ölçer ile, CD45, CD34, CD33 ve CD38 monoklonal antikoları ile değerlendirilmiştir; CD34+ hücreler 1000 hücre/kuyu konsantrasyonda VPA (1mM), NAM (5mM) ve VPA+NAM eklenen semi-solid besiyerlerinde (*MethoCult Enriched woEPO*, StemCell Technologies) kültüre edilmiştir. 14. günde CFU-G/M/GM kolonileri sayılarak tüm plak "harvest" edilmiştir. Bu amaçla plaklar %2FBS ve EDTA'lı PBS ile yıkanmış, hücrelerin fenotipik özellikleri CD45, CD34, CD33, CD38, CD36 ve CD11B antikoları ile değerlendirilmiştir. Eş zamanlı olarak HKH'ler 24-kuyulu plaklarda 3500 hücre/kuyu konsantrasyonda %1 P/S (Sigma) ilave edilmiş, StemSpan SFEM II (StemCell Technologies) besiyerinde; SCF, Flt-3L, IL-3 ve IL-6 içeren sitokin kokteyli ile (CC100, StemCell Technologies) VPA ve/veya NAM içeren besiyerlerinde VPA için 8 gün, NAM için 21 gün, VPA+NAM ve kontrol grubu için 8 ve 21 gün süreyle, 37°C'de %5 CO<sub>2</sub>'de ekspande edilmiştir.

**Sonuç:** İki KK'nın doğum detayları, seleksiyon sonrası CD45+ ve CD34+ hücre alt popülasyonları, VPA/NAM varlığında oluşan CFU sayıları ve 8/21 gün sıvı kültür sonucunda elde edilen ekspansiyon katsayıları Tablo 1'de özetlenmiştir. HKH seleksiyonu sonrasında belirlenen CD38 dağılımları ile lenfosit ve monosit popülasyonlarına ek olarak CD45+ veya CD34+ hücrelere dahil CD33/CD38 hücre dağılımları Şekil 1'de sunulmuştur. VPA/NAM varlığında oluşan koloniler CFU-M, CFU-G ve CFU-GM serileri olarak sınıflandırılmış olup, harvest edilen hücrelerin popülasyon ayrımları gruplar ve KK'lar arasında karşılaştırmalı olarak verilmiştir (Şekil 1).

**Tartışma:** Çalışmamızda iki farklı KK'nın HKH ekspansiyonunda kullanılan VPA/NAM ile hem sıvı kültürdeki etkinlikleri, hem de semi-solid besiyerinde CFU potansiyelleri, KK CD34+ hücre alt-tipleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. CFU kültüründe VPA/NAM moleküllerinin ilk defa denendiği çalışmamızda, CD38-33- HKH'ler hem *ex vivo* ekspansiyonda, hem de CFU oluşumunda daha başarılı bulunmuştur. Bulgularımız, uygun fenotipe KK'ların seçilmesi ile hem ekspansiyonun, hem de nakil başarısının bir belirteci olan CFU oluşturma potansiyelinin optimize edilebileceğine işaret etmektedir. İlaveten, çalışmaya dahil edilen iki KK'nın VPA ve/veya NAM ile 8/21 gün süre ile ekspande edilmiş hücreleri immünyetmezlikli farelere nakledilmiş olup, farelerde engraftman takipleri devam etmektedir. Bildiri özetimiz kabul edildiği takdirde, moleküllerin farede engraftman hızı ve başarısına etkileri ile CFU oluşumuna etkileri karşılaştırılmalı olarak sunulacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Kordon kanı, CFU-GM, *in vitro* koloni oluşumu, ekspansiyon Resimler:



**Resim 1.** Yukarıda KK-1 ve aşağıda KK-2 örneklerine ait olmak üzere; solda, CD34 seleksiyonu sonrasında akan hücre ölçer ile belirlenen CD38 belirteci ile lenfosit ve monosit hücre popülasyon dağılımları ve CD45+ ve CD34+ hücre kapsısında CD33/CD38 hücre popülasyonları; ortada, VPA/NAM varlığında semi-solid kültürde oluşan CFU-M, CFU-G ve CFU-GM koloni serileri; sağda, CFU kültürü sonunda harvest edilen hücrelerin monosit ve myeloid hücre popülasyon dağılımları CD45-CD33, CD34-SS, CD36-CD33 ve CD11B-CD36 plotları ile gösterilmektedir.

	KK-1	KK-2
<b>KK ve Doğum Bilgileri</b>		
KK toplanan hacim	69 ml	93 ml
Doğum haftası	38 hf	38 hf
Doğum Yöntemi	C/S	C/S
Bebek cinsiyet	Erkek	Kadın
Bebek ağırlık	2960 g	3095 g
CD34+ hücre içeriği	46 hücre/ $\mu$ l	13 hücre/ $\mu$ l
<b>CD34 hücre seleksiyonu sonrası</b>		
CD45+CD34+ hücre popülasyonu	72%	70%
CD45+ (33+38+) hücre popülasyonu	15%	28%
CD45+ (33- 38-) hücre popülasyonu	<b>38%</b>	<b>19%</b>
CD34+ (33+38+) hücre popülasyonu	8%	31%
CD34+ (33- 38-) hücre popülasyonu	<b>48%</b>	<b>23%</b>
<b>CFU-GM koloni sayıları</b>		
VPA	<b>150</b>	128
VPA+NAM	118	60
NAM	85	113
Kontrol	85	138
<b>Sıvı Kültürde Ekspansiyon Katsayıları</b>		
VPA (8 gün)	<b>122</b>	38
Kontrol (8 gün)	22	28
VPA+NAM (21 gün)	68	60
NAM (21 gün)	12	22
Kontrol (21 gün)	41	12
Genel Ekspansiyon Başarımı	<b>+</b>	Nötr

**Resim 2.** İki KK'ya ait doğum detayları, seçilen CD45+CD34+ hücrelerin alt popülasyon dağılımları, semi-solid besiyerinde VPA/NAM varlığında oluşan CFU sayıları ve 8/21 gün kültür ile elde edilen CD34+ hücre ekspansiyon katsayıları.

## Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-50

Referans Numarası: 126

### 65 YAŞ VE ÜSTÜ MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ

Elçin Erdoğan Yücel<sup>1</sup>, Boran Yavuz<sup>1</sup>, Aylin Fatma Karataş<sup>1</sup>, Serkan Güven<sup>1</sup>, İnci Alacacıoğlu<sup>1</sup>, Güner Hayri Özsan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Hematoloji Bd

**Giriş:** Genç multiple myelom (MM) hastalarında, yüksek doz kemoterapi ardından olog kök hücre nakli (OKHN) standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. OKHN için yaş üst sınırı ise ülkeler ve klinikler arasında farklılık göstermekle birlikte, genel olarak 65 yaş altı hastalarda uygulanmaktadır. Bu durum OKHN tedavisinin 65 yaş üstü hastalarda uygun olmadığını göstermemektedir. Bu çalışmada kliniğimizde 2015-2020 yılları arasında olog kök hücre nakli uygulanan hastaların verileri analiz edilmiştir.

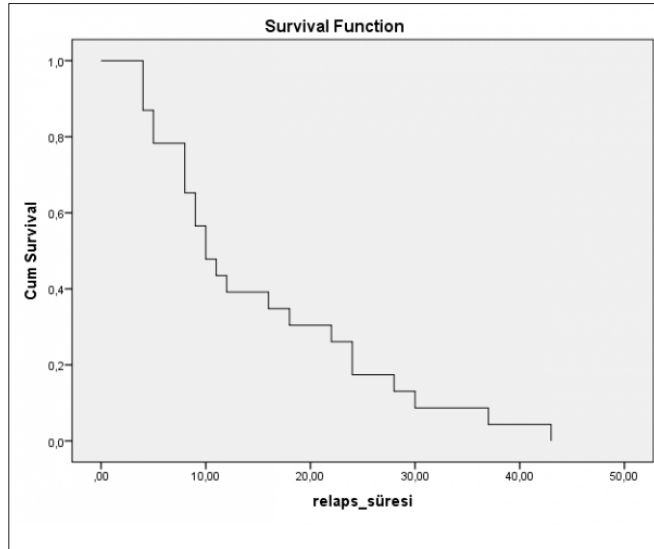
**Method:** Çalışmaya 2015-2020 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Kök Hücre Nakil ünitesinde, OKHN yapılan 65 yaş ve üstü MM hastaları alınmıştır. Progresyonsuz sağ kalım Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak, demografik veriler tanımlayıcı yöntemlerle analiz edilmiştir. Sonuç: Çalışmamızda 16'sı kadın olmak üzere 36 hastanın verileri retrospektif olarak taranmıştır. Tüm hastaların ilk naklidir. Bu hastaların yaş ortalaması 67 (minimum 65, maksimum 72) olup ağır ve hafif zincir yapıları, tanı anında CRAB bulgularının varlığı tablo 1'de belirtilmiştir. Ortalama engraftman süresi minimum 9 gün, maksimum 16 gün olup, ortalama 11±1 günde hastalarda nötrofil engraftmanı sağlanmıştır. Tüm hastalar nakil öncesi profilaktik antibiyotiklerini almış, 36 hastadan 22'sinde (%61) bakteriyemi semptomları ile birlikte geniş spektrumlu antibiyotik kullanım ihtiyacı olmuştur. 3 hastada trombosit replasman ihtiyacı olmamış, 10 hastada 3 ve daha fazla aferez ihtiyacı olmuştur. 2 hasta MM dışı nedenlerle hastalık nüksü olmadan önce ex olmuştur. 23 hastada relaps gerçekleşmiştir. Progresyonsuz sağ kalım ortalama 15,1 ±2 ay saptanmıştır (şekil 1).

**Tartışma:** MM yaş ile sıklığı artan bir hastalıktır. Dolayısıyla OKHN'nin yaşlı hastalarda güvenliği ve yüksek doz kemoterapi uygulamaları üzerinde durulan önemli bir konu olmuştur. 1996-2007 yılları arasında tanı almış, yüksek doz kemoterapi ile OKHN yapılan, ortanca yaşı 53 (20-69) olan 197 MM hastasını içeren bir çalışmada hastaliksız sağ kalım 13,8 ay saptanmıştır (1). Bizim çalışmamızda 15,1 ay ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. 2016'da yayınlanmış bir çalışmada 30-65 yaş ile 66-75 yaş arası hastalar karşılaştırılmış, özellikle 2008'den sonra yeni ilaçların MM tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla, progresyonsuz ve genel sağ kalımda yaş değişkeninin etkili olmadığı gösterilmiştir (2). Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. 2015-2020 yılı arasında nakil yapılan hastalar çalışmaya alındığından genel sağ kalım hesaplanamamıştır. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olmakla birlikte çok merkezli bir çalışma ile daha kapsamlı veriler elde edilebilirdi. Günümüzde Amerika Birleşik Devletlerinde 75 yaşına kadar, Avrupa'da 70 yaşına kadar fit hastalara OKHN uygulanmaktadır (3,4). OKHN 65 yaş ve üstü fit hastalarda güvenle uygulanabilecek bir tedavi yöntemidir.

**Anahtar kelimeler:** Kök Hücre Nakli, Multiple Myelom

#### Kaynaklar

- Kim JS, et al. Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(4):463-70
- Judith Neukirchen PA, et al. Favourable outcome of elderly patients with multiple myeloma treated with tandem melphalan 100 high-dose therapy, autologous stem cell transplantation and novel agents—a single center experience. *Blood.* 2016;128:3460.
- Gay F, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood.* 2013;122:1376-1383.
- Straka C, et al. Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica.* 2016;101:1398-1406.



Resim 1. Progresyonsuz sağ kalım

Tablo 1. Hastaların demografik verileri (n=36)

Değişkenler	n=36
Cinsiyet: Erkek	20
Cinsiyet: Kadın	16
Yaş ortalaması	67 (min 65, mak 72)
Ig G kappa	9
Ig G lambda	4
Ig A kappa	10
Ig A lambda	2
Hafif zincir	9
Nonsekretuar	2
Anemi	10 (%27)
Hiperkalsemi	4 (%11)
Renal Yetmezlik	14 (%38)
Litik lezyonlar	27 (%75)

#### Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

#### SS-51

#### Referans Numarası: 128

#### HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİLLERİNDE HIPOKALEMİ: BİR ENGRAFTMAN BELİRTECİ OLABİLİR Mİ?

Aylin Fatma Karataş<sup>1</sup>, Boran Yavuz<sup>1</sup>, Elçin Erdoğan Yücel<sup>1</sup>, Serkan Güven<sup>1</sup>, İnci Alacacıoğlu<sup>1</sup>, Fatih Demirkan<sup>1</sup>, Güner Hayri Özsan<sup>1</sup>, Bülent Ündar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda engraftman öncesi erken dönemde hipokalemi sık görülen bir bulgudur ve farklı sebeplere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir [1]. Bunlardan biri potasyumun periferik kanda bariz lökopeni olmasına karşın kemik iliğinde yeni oluşan hematopoetik hücrelerin içine alınmasıdır. Bu durum ilk olarak megaloblastik anemilerin tedavi sürecinde ortaya konmuştur [2-4].

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kök Hücre Nakil Merkezi'nde Temmuz 2018 – Aralık 2020 tarihleri arasında kök hücre nakil tedavisi gören 100 hasta taranmış engraftman öncesi eksitus olan ve yatışında hipokalemi olan 7 hasta dışında hepsi çalışmaya dahil edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Hastaların nötrofil engraftmanları ortanca 11. günde (Min: 8, Max: 27) gelişmiştir. Vakaların 61'inde (%65) engraftmandan ortanca 2 (IQR: 3) gün önce hipokalemi izlenmiştir. Bu hastaların serum potasyum nadir değerleri ortalama 3,11 (±0,3) mmol/L olmuştur. Hipokaleminin olası sebebi hastaların yaklaşık %68'inde klinik olarak tesbit edilebilmiştir (bkz. Tablo 1)

Hücresel çoğalmanın potasyumun hücre içine geçişine bağlı hipokalemi yapıcı etkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Hematoipoetik kök hücre hastalarında hipokaleminin pek çok olası sebebi olabilmekle beraber hipokaleminin genellikle engraftmandan 2 ila 3 gün önce ortaya çıktığı/ nadir yaptığı başka retrospektif çalışmalarla gösterilmiştir [1, 5]. Bizim bulgularımızla da örtüşen bu bilgi, hipokaleminin başka aşık bir nedeninin bulunmadığı durumlarda bir engraftman habercisi olarak görülebileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hipokalemi, Hematopoietic Stem Cell Transplantation

#### Kaynaklar

- Philibert, D., et al., Incidence and severity of early electrolyte abnormalities following autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008. 23(1): p. 359-63.
- James, G.W. and L.D. Abbott, Jr., Metabolic studies in pernicious anemia. I. Nitrogen and phosphorus metabolism during vitamin B12-induced remission. *Metabolism.* 1952. 1(3): p. 259-70.
- Lawson, D.H., R.M. Murray, and J.L. Parker, Early mortality in the megaloblastic anaemias. *Q J Med.* 1972. 41(161): p. 1-14.



4. Schiffman, F.J., R.L. Schiffman, and R.M. Rosa, Cellular proliferation and hypokalemia. Ann Intern Med, 1977. 87(5): p. 635-6.
5. Faghili, T., et al, Serum electrolyte changes at engraftment time in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Ann Transplant, 2009. 14(3): p. 51-7.

	n	%
Basit Diyare	21	34
Nötropenik Enterokolit	10	16
Oral alımda şiddetli bozulma	6	10
Amfoterisin B	3	5
Diğer	2	3
Bilinmeyen	19	32
Toplam	61	100

**Notlar:** Bu çalışmada megaloblastik aneminin tedavisi süreci ile engraftman durumu arasında bir analogi kurma vasıtasıyla olası bir engraftman habercisi olarak hipokalemiyi araştırdık. İlgili çekici olabileceğini düşündüğümüz çalışmamızı takdirinizle sunuyoruz.

### ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

## SS-52 Referans Numarası: 131

### MELFELAN HAZIRLIK REJİMİ TEK GÜN VE İKİ GÜN KULLANIMI YAN ETKİ DEĞERLENDİRMESİ, FARK VAR MI ?

Nebahat Öztürk<sup>1</sup>, İhsan Bekler<sup>1</sup>, Beyza Erdemsoy<sup>1</sup>, Tuğba Şen<sup>1</sup>, Güldane Cengiz Seval<sup>1</sup>, Sinem Civriz Bozdağ<sup>1</sup>, Selami Koçak Toprak<sup>1</sup>, Pervin Topçuoğlu<sup>1</sup>, Meral Bektaş<sup>1</sup>, Günhan Gürman<sup>1</sup>, Meltem Kurt Yüksel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı Yetişkin Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi

**Amaç:** Ototolog Hematopoetik Kök Hücre (OKHN) nakli hazırlık rejimlerinden melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> kullanılan Multiple Myeloma tanılı hastalarda melfalan etken maddeli ilacın tek gün ya da iki güne bölünerek (eşit doz) uygulanmasının erken dönem komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Retrospektif düzenlenen çalışmamıza Temmuz 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yetişkin Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan, hazırlık rejimi olarak melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> uygulanan ve ilk nakli olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar, toplam melfalan dozunu tek günde alanlar ve iki günde alanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastalar kemoterapi aldıkları ilk günden taburcu oldukları süreye kadar gelişebilecek yan etkiler açısından, "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0" kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam n=26 hasta dahil edilmiştir. Melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> tek gün ve iki gün uygulanan iki grup arasında yaş, cinsiyet, nakil öncesi hastalık durumu, nakilde verilen CD 34 miktarı, nötropenide kalış günü, nötrofil engraftman günü, hastanede kalış günlerinin benzer olduğu, aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Tablo 1). Hematolojik yan etkiler açısından FEN atağı gelişimi benzer iken, tek gün melfalan uygulanan hastalarda hiç grade 3 anemi (%) görülmezken, iki gün melfalan uygulanan 4 hastada (%30) grade 3 anemi saptanmıştır. Hematolojik olmayan yan etkilere bakıldığında; iki gün melfalan uygulanan hastalarda kusma, tek gün melfalan kullanılan hastalarda bulantı daha sık görülmüştür. Her iki grupta da diyare, mukozit, anal ağrı, dispepsi ve tiflit yan etkileri benzer olarak görülmüştür. (Tablo2)

**Sonuç:** Multiple myeloma hematopoetik kök hücre nakli otolog hazırlık rejiminde melfalan 200 mg/m<sup>2</sup> tek gün ve iki gün uygulanan iki grup arasında yan etkilerin, grade 3 anemi dışında, benzer olduğu saptanmıştır. Ancak, olgu sayısının daha fazla olduğu prospektif çalışmalar ile bu sonuçların desteklenmesine ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Anahtar Kelimeler: multiple myelom, hematopoetik kök hücre nakli, melfalan.

**Tablo 1: Melfelan kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri**

		Tek gün kullanım	İki gün kullanım
Cinsiyet	Kadın	%61,5 (n:8)	%53,8(n:7)
	Erkek	%38,5 (n:5)	%46,2(n:6)
Yaş(ortanca)		58 (38-67)	57 (44-66)
Hastalık Durumu	VGPR	%46,2(n:6)	%61,5(n:8)
	CR	%38,5(n:5)	%23,1(n:3)
	PR	%15,4(n:2)	%15,4(n:2)
Hastanede Kalış Süresi(gün)(ortanca)		22,8	22,5
CD34(10 <sup>6</sup> ) (ortanca)		4,83 (3,05-7,56)	4,85 (3,45-6,2)
Nötrofil Engraftmanı günü(ortanca)		13,25 (11-17)	11,5 (10-13)
Nötropenide Kalış Günü (ANC<1000)		8,5 (7-12)	8,58 (6-11)
Enteral Nutrisyon Kullanımı		%38,5 (n:5)	%30,8(n:4)
Total Parenteral Nutrisyon Kullanımı		%46,2(n:6)	%23,1(n:3)

**Tablo 2: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)**

		Tek gün kullanım (n:13)		İki gün kullanım (n:13)	
<b>Hematolojik yan etki</b>					
Anemi	Grade 1	2	%15,4	2	%15,4
	Grade 2	11	%84,6	7	%53,8
	Grade 3	-	-	4	%30,8
FEN	Grade 3	10	%76,9	10	%76,9
	Yok	3	%23,1	3	%23,1
<b>Non hematolojik yan etki</b>					
Bulantı	Grade 2	12	%92,3	9	%69,2
	Grade 3	1	%7,7	4	%30,8
Kusma	Grade 1	5	%38,5	8	%61,5
	Grade 2	7	%53,8	4	%30,8
	Grade 3	1	%7,7	1	%7,7
Konstipasyon	Grade 1	13	%100	12	%92,3
	Grade 2	-	-	1	%7,7
Diyare	Grade 1	3	%23,1	1	%7,7
	Grade 2	4	%30,8	4	%30,8
	Grade 3	6	%46,2	8	%61,5
Mukozit	Grade 1	1	%7,7	5	%38,5
	Grade 2	6	%46,2	3	%23,1
	Grade 3	6	%46,2	5	%38,5
Tiflit	Grade 3	3	%23,1	4	%30,8
	Yok	10	%76,9	9	%69,2
Kann ağrısı	Grade 1	7	%53,8	5	%38,5
	Grade 2	2	%15,4	6	%46,2
	Grade 3	4	%30,8	2	%15,4
Dispepsi	Grade 1	6	%46,2	6	%46,2
	Grade 2	4	%30,8	5	%38,5
	Grade 3	3	%23,1	2	%15,4
Anal ağrı	Grade 3	1	%7,7	1	%7,7
	Yok	12	%92,3	12	%92,3

### ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

## SS-53 Referans Numarası: 132

### OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE İNTRAVENÖZ İLE SUBKUTAN GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR UYGULAMASININ NAKİL PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Hakan Kalyon<sup>1</sup>, Merve Gökçen Polat<sup>2</sup>, Kemal Aygün<sup>2</sup>, Pınar Tarkun<sup>2</sup>, Emre Osmanbaşoğlu<sup>1</sup>, Meltem Akay<sup>1</sup>, Ümit Barbaros Üre<sup>1</sup>, Elif Birtaş Ateşoğlu<sup>1</sup>, Burhan Ferhançoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Koç Üniversitesi Hematoloji Bd

<sup>2</sup>Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Bd

**Giriş:** Ototolog Kök Hücre Nakli (OKHN) destekli yüksek doz kemoterapi transplanta uygun Multiple Myeloma (MM) hastalarında ve bir kısım Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) hastasında birinci remisyonda ya da bir kısım Relaps/Refrakter lenfoma hastasında ikinci remisyonda uygulanan rutin bir tedavi yöntemidir. Ancak, OKHN sonrasında uzun süreli nötropeni döneminde enfeksiyon gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. OKHN sonrası granülositik koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımına dair farklı uygulamalar mevcuttur, bu konuda yapılmış az sayıda çalışma sonucunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Biz bu çalışmada, OKHN sonrası farklı yollarla (intravenöz (IV) ve ya subkutan (SC)) ve farklı günlerde başlayarak G-CSF uygulayan 2 merkezli nakil sonrası engraftman sürelerini

ve hastaların hastanede yatışı süresince gelişen komplikasyonlarını karşılaştırmayı amaçladık.

**Materyal-Metod:** Çalışmaya dahil edilen merkezlerden birinde G-CSF uygulanan protokollere bağlı +1-3. günlerde başlanarak IV uygulanırken diğer merkezde +1. günde başlanarak SC uygulanmaktaydı. Her 2 merkezde de uygulanan G-CSF dozu hasta <75kg ise 300 mikrogram, eğer ≥75kg ise 480 mikrogramdı. Hastalar ve nakil ile ilişkili özellikler Tablo 1'de gösterilmektedir. 2 grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık tipi ve hazırlama rejimleri açısından istatistiksel fark tespit edilmemiştir.

**Sonuç:** Nötrofil engraftman süreleri ve Trombosit engraftman süreleri OKHN sonrası +1. günde SC G-CSF başlanan hastalarda, OKHN sonrası medyan +3. günde IV G-CSF başlanan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha kısa tespit edildi. En az 1 kez febril nötropenik epizot geçiren hasta oranı 2 grup arasında farklı değildi. Hastanede yatış süresi SC G-CSF kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısaydı. Sonuçlar Tablo 2'de özetlenmektedir. SC veya IV G-CSF kullanan hastalarda ilaca bağlı bir toksisite bildirilmemiştir. Çalışmaya dair detaylı analizler kongre sırasında sunulacaktır.

**Tartışma:** Bu çalışma OKHN sonrası +1. günde SC G-CSF başlanmasının +3. günde IV G-CSF başlanmasına göre engraftman sürelerini kısalttığını ve sonuç olarak hastanede kalış süresini azaltarak maliyeti düşürebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada Hematopoietik Kök Hücre Nakli hastalarının da dahil olduğu 120 hastada çalışmamıza benzer olarak IV G-CSF kullanılan hastalarda nötropeniden çıkma süresinin SC G-CSF kullanan hastalardan daha uzun olduğu ve ölüm oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir(1). OKHN sonrası G-CSF başlama gününe dair çalışmalar vardır, ancak bu konuda bir fikirbirliğine varılamamıştır (2). Ancak, bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Otolog Kök Hücre Nakli, G-CSF

#### Kaynaklar

- 1-Paul M, Ram R, Kugler E et al. Subcutaneous versus intravenous granulocyte colony stimulating factor for the treatment of neutropenia in hospitalized hemato-oncological patients: randomized controlled trial. Am J Hematol. 2014; 89(3): 243-8.
- 2-Singh AD, Parmar S, Patel K, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Use after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Comparison of Two Practices. Biol Blood Marrow Transplant. 2018; 24(2): 288-293.

Tablo 1. Hasta Özellikleri			
	IV G-CSF	SC G-CSF	p
n	46	69	
Yaş	54 (24-74)	57 (20-71)	0,41
Cinsiyet (K/E)	23/23	34/35	1
TANI			0,35
MM	23	43	
NHL	16	16	
HL	7	10	
HAZIRLAMA REJİMİ			0,12
Melfalan	23	43	
BEAM	16	15	
Benda-EAM	0	7	
TEAM	2	4	
Karmustin-Tiotepa	5	0	
G-CSF başlama günü	3 (1-3)	1	

Tablo 2: Nakil Parametreleri			
	IV G-CSF	SC G-CSF	p
Nötrofil Engraftman Süresi	10 (9-12)	9 (6-19)	0,001
Trombosit Engraftman Süresi	11 (8-23)	10 (5-16)	0,003
Febril Nötropenik Epizot	38/46 (%82,6)	50/69 (%72,5)	0,30
Hastanede Kalış Süresi	23 (16-43)	20 (12-50)	0,009

#### ■ Akut Lösemi

#### SS-54

#### Referans Numarası: 135

### AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI İZOLE KEMİK İLİĞİ DIŞI RELAPSLARIN, RİSK FAKTÖRLERİ VE KİNETİĞİ

Volkan Hazar<sup>1</sup>, Tphd Kit Alt Grubu Üyeleri<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tphd Kit Alt Grubu Adına

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (alloHKHN) sonrası relaps, nakil sonrası ölüm için önemli bir risk faktörüdür. alloHKHN sonrası izole kemik iliği dışı relaps (iKİDR), göreceli olarak az görülmekte olup, özellikle çocuk olgularda iKİDR hakkında detaylı çalışmalar oldukça azdır. Bu çok merkezli çalışmada, akut lösemi nedeniyle alloHKHN olan 1530 pediatrik olguda, sistemik relapsla karşılaştırılmalı olarak, iKİDR'ın sıklığı, risk faktörleri ve sonuçları, geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Beş yıllık kümülatif sistemik relaps (sadece kemik iliği ya da kemik iliği dışı bölge) ve iKİDR görülme sıklığı, sırasıyla, %24.8 ve %5.5 olarak bulunmuştur. iKİDR'ın sistemik relapslara göre alloHKHN'den anlamlı olarak daha uzun sürede geliştiği saptanmıştır (ortanca 7.19 ay vs 5.58 ay, p: 0.013). İkinci ya da daha sonraki remisyonlarda nakil yapılması (HR: 3.3, p: 0.035) ve relaps öncesinde kemik iliği dışı tutulumların olması (HR: 2.1, p: 0.010), iKİDR gelişmesi için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Kronik graft versus host hastalığı (kgVHH), olguyu sistemik relapstan korurken (HR: 0.4, p<0.001), iKİDR'lardan korumadığı gösterilmiştir. iKİDR olgularında hastalığın seyri oldukça kötü olmakla beraber, sistemik relapslı hastalara göre biraz daha iyi olduğu saptanmıştır (3 yıllık genel sağ kalım hızı %16.5 vs %15.5, p: 0.091). Nakil sonrası ilk relapslarını sistemik olarak yapan olguların, ikinci relapslarını da genellikle sistemik olarak yaptıkları, az oranda sadece kemik iliği dışı bölgelere yaptıkları, buna karşın ilk relapslarını kemik iliği dışına yapanların 2. relapslarını, birbirlerine yakın oranlarda sistemik olarak ya da sadece kemik iliği dışı bölgelere yaptıkları tespit edilmiştir. İkinci relapslar değerlendirildiğinde, 2.iKİDR'ın, ilk sistemik relaps olan gruba göre ilk iKİDR grubunda daha sık geliştiği (%13.3 vs %1.7, p<0.001) ve hastalık seyirlerinin oldukça kötü olduğu gösterilmiştir. iKİDR, özellikle 2. relapslarda, oldukça kötü seyirli olup (ortanca sağ kalım 11.2 ay), bu seyri düzeltmek için etkin tedavi yaklaşımlarına gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Akut lösemi, allojenik hematopoietik kök hücre nakli, sistemik relaps, izole kemik iliği dışı relaps, çocuk

#### ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

#### SS-55

#### Referans Numarası: 137

### GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI SEBEBİ İLE RUXOLİTİNİB KULLANAN HASTALARDA ENFEKSİYON SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

Hülya Yılmaz<sup>1</sup>, Ekin Kırçalı<sup>1</sup>, Deya Koyun<sup>1</sup>, Cemalettin Öztürk<sup>1</sup>, Güldane Cengiz Seval<sup>1</sup>, Sinem Civriz Bozdağ<sup>1</sup>, Selami Koçak Toprak<sup>1</sup>, Pervin Topçuoğlu<sup>1</sup>, Günhan Gürman<sup>1</sup>, Meltem Kurt Yüksel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Graft versus Host Hastalığı (GVHH), Allojeneik Kök Hücre Nakli (AKHN) uygulananlarda yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyondur. GVHH patogenezinin kısmen de olsa aydınlatılması, son yıllarda tedavisinde kullanılan ilaç çeşitliliğini arttırmıştır. JAK-STAT ve BTK yolağı gibi patogenezde rol alabilecek mekanizmaların tanımlanması ile ruhsat

endikasyonu olmamasına rağmen pek çok yeni ilaç GVHH yönetiminde, endikasyon dışı onay alınarak ülkemizde kullanılmaktadır. Ruxolitinib bu amaçla kullanılan ilaçlardan biridir. GVHH'da etkinliği klinik çalışmalar ile de gösterilen hedefe yönelik reseptör olmayan TKI ruxolitinibin yan etkileri sınırlıdır. GVHH tedavisinin başarısında başta latent enfeksiyonlar olmak üzere, enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi de en az etkinlik kadar önemlidir.

**Amaç:** Steroid dirençli GVHH hastalarında Ruxolitinib kullanımının viral (CMV, HBV, BKV, EBV), bakteriyel, fungal enfeksiyon riski üzerine etkisinin belirlenmesi.

**Yöntem:** 2015-2020 tarihleri arasında allojeneik kök hücre nakli sonrası steroid refrakter GVHH ya da yan etki sebebi ile steroid kullanamayan hastalarda ruxolitinib tedavisi başlanan hastalar dahil edilmiştir. Hasta dosyaları ve hasta kayıt sistemi retrospektif olarak incelendi. CMV reaktivasyonu; CMV kopya sayısı >500 üzerinde olan hastalar.

**Bulgular :** Toplamda 34 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ortanca yaşı 46 (22-64), kadın/erkek oranı 15/19'dur. Olguları %32'si (n=11) ALL, %26'sı (n=9) AML, %11'i MDS ve %29'u lenfoma tanılıdır. Hastaların çoğunluğu steroid yanıtızsızlığı sebebi ile ruxolitinib almışken %26'sı (n=9) steroid yan etkisi veya bağımlılığı sebebiyle de alan olmuştur. Takipte 3 olguda hastane yatışı gerektiren bakteriyel enfeksiyon tespit edilmiştir. Ruxolitinib tedavisi altında %26 (n=9) hastada toplamda 11 kez CMV reaktivasyonu, 1 hastada BKV enfeksiyonu görülmüştür. Hemorajik sistit (grade 3) sebebi ile sidofovir tedavisi alan, tedavi sonrası grade 0'a gerileyen bir hastada ruxolitinib sonrası BKV kopya sayısında artış olmuş ancak hastada hemorajik sistit görülmemiştir. Hastaların demografik özellikleri ve enfeksiyon sıklıkları Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

**Tartışma:** Steroid refrakter akut GVHH geliştiğinde hastalara sırasıyla, ikinci basamak GVHH tedavisine yanıt alınmadığında üçüncü,dördüncü basamak tedaviler eklenerek, diğer ilaçlar kesilmeden GVHH tedavisi devam etmektedir. Steroid tedavisinin dozu azaltılsa da, başta steroid olmak üzere ilaç tedavisinin kesilmesi önemli bir sorundur. Çoklu immünsüpresif tedavi alan hastaların enfeksiyonlara yatkın olacağı ve hangi ilaç kaynaklı geliştiğini saptamak da oldukça zordur.

**Sonuç:** Bu çalışmada, ruxolitinib alan hastaların %35'inde enfeksiyon (viral + bakteriyel) saptandığı görülmüştür. Steroid refrakter hastalarda sıklıkla kullandığımız jak1-2 inhibitörü ruxolitinibin kullanımı sırasında hastaların özellikle CMV ve BKV enfeksiyonları açısından takip edilmesi önemlidir.

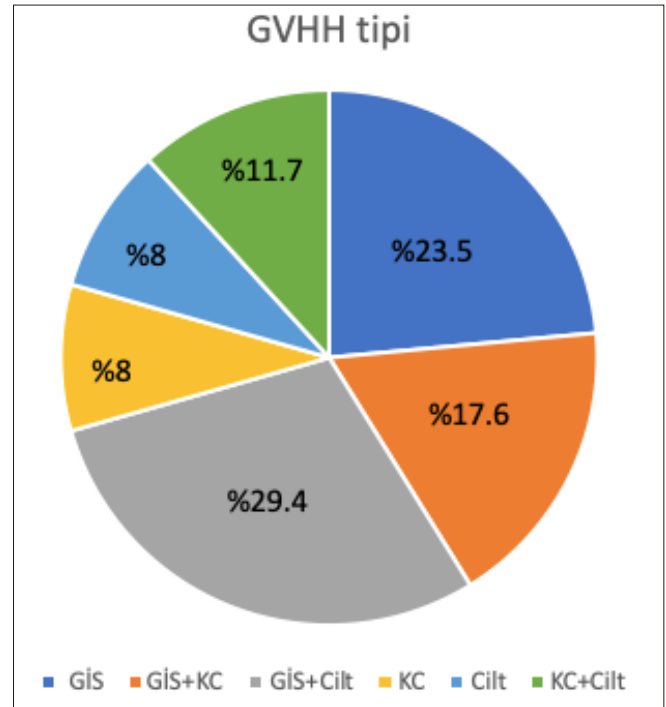
**Anahtar kelimeler:** ruxolitinib, CMV, GVHH

#### Kaynaklar

- 1-Penack, O., Marchetti, M., Ruutu, T., Aljurf, M., Bacigalupo, A., Bonifazi, F.,... & Basak, G. W. (2020). Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet Haematology*, 7(2), e157-e167.
- 2-Liu, Y., Fan, Y., Zhang, W., Chen, J., Cheng, Q., Ma, X.,... & Xu, Y. (2021). Efficiency and toxicity of ruxolitinib as the salvage treatment in steroid-refractory acute graft-versus-host disease after haplo-identical stem cell transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy*.
- 3- Alvarnas, J. C. (2021). Ruxolitinib for the Treatment of Steroid-Refractory Chronic Graft-vs-Host Disease—Another Hopeful Step Forward. *JAMA Network Open*, 4(1), e2035719-e2035719.
- 4- Wu, H., Shi, J., Luo, Y., Tan, Y., Zhang, M., Lai, X.,... & Zhao, Y. (2021). Evaluation of Ruxolitinib for Steroid-Refractory Chronic Graft-vs-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA network open*, 4(1), e2034750-e2034750.

Tablo 2. Enfeksiyon sıklığı

	CMV	BK	HBV reaktivasyonu	Bakteriyel	PCP	IPA/Candidiasis	TBC
GVHD steroid yanıtı (n=9)	3	0	0	0	0	0	0
Steroid yanıtızsız (n=25)	0	0	0	0	0	0	0
Steroid yanıtızsız Ruxolitinib alan (n=25)	9	2	0	3	0	0	0
Steroid yanıtızsız Fotoferez (n=15)	0	0	0	0	0	0	0
Steroid yanıtızsız MSC (n=5)	0	0	0	0	0	0	0



Şekil 1. GVHH tipi

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş	46 (22-64)
Cinsiyet	K:15 , E:19
Tanı	AML/ALL/NHL /MDS/HL/İMMÜN YETMEZLİK/LHH
Kullanım süresi gün aralık	63.5 (5-600 )
CMV reaktivasyonu (CMV>500)	9
BKV (kan/idrar)	2
EBV reaktivasyon	0
HBV reaktivasyon	0
Candida enfeksiyonu	0
Hastane yatışı gerektiren bakteriyel enfeksiyon	3
Tuberkuloz	0
Atipik etkenler	0



## ■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-56

Referans Numarası: 139

**COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ**Serkan Güven<sup>1</sup>, İnci Alacacçoğlu<sup>1</sup>, Boran Yavuz<sup>1</sup>, Elçin Erdoğan Yücel<sup>1</sup>, Aylin Fatma Karakuş<sup>1</sup>, Fatih Demirkan<sup>1</sup>, Güner Hayri Özsan<sup>1</sup><sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

**Amaç:** SARS-CoV-2 adlı koronavirüsün neden olduğu ciddi akut respiratuar yetmezlik sendromu WHO tarafından Mart 2020'de küresel salgın olarak ilan edilmiştir. Ülkemizde ilk olgu Sağlık Bakanlığı tarafından 11 Mart 2020'de açıklanmıştır. Kanserli olgularda COVID-19 ilişkili yoğun bakım ünitesi gerektiren, ciddi solunum yetmezliğine gidiş ve ölüm riski normal popülasyona göre iki kat daha fazladır. Hematopoietik kök hücre alıcıları enfeksiyon ilişkili ve respiratuar komplikasyonlara daha yatkındır. Bu nedenle otolog kök hücre nakli gerektiren olguların zamanlamasının iyi netleştirilmesi, otolog ve allojenik kök hücre nakli uygulanacak olgular için koruyucu önlemlerin transplant sonrası enfeksiyon izleminin, COVID-19 enfeksiyonu olan olguların özel takibinin netleştirilmesi gereklidir. Bu çalışmada pandemi dönemindeki hematopoietik kök hücre nakil deneyimimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

**Materyal-Metot:** 15.03.2020-01.02.2021 arası Dokuz Eylül Üniversitesi Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde izlenen 30 olgunun tanısı, klinik ve demografik verileri geriye dönük incelendi. Tüm olgular ilk olarak negatif basınçlı odaya yatırılmış, COVID-19 açısından PCR ile tarama testleri yapılmış, negatif çıkan olgular transplantasyon yapmak üzere pozitif basınçlı odalara alınmıştır.

**Sonuçlar:** 15.03.2020-01.02.2021 tarihleri arasında 30 olgu reinfüzyon için yatırıldı. Tanılarına göre dağılımlarına bakıldığında %47'sini multiple myeloma, %27'sini Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, %7'sini Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması, %3'ünü Primer mediastinel B hücreli Lenfoma, %3'ünü Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma, %3'ünü Hodgkin Lenfoma, %6'sını B-ALL (allojenik kök hücre nakli), %3'ünü AML (allojenik kök hücre nakli) oluşturuyordu. Olguların K/E oranı 1.5/1, medyan yaşı 51.5'tu (Kadınlarda 53.8, erkeklerde 47.9). Yirmi-yedi hastaya (%90) otolog kök hücre transplantasyonu, 3 hastaya (%10) allojenik kök hücre nakli uygulandı. Sadece bir multiple myeloma olgusu yatışındaki PCR pozitifliği nedeni ile pandemi servisine devredildi. Elli-yedi yaşında erkek hasta pandemi servisindeki 2 haftalık yatış süresi sonunda komplikasyonsuz taburcu edildi. PCR negatifliğinden 45 gün sonra hastaya reinfüzyon yapıldı. Reinfüzyonun +10. gününde nötrofil, ve trombosit engraftmanı sağlanan hastada ESBL+ E.coli dışında kültür üremesi olmadı ve şifa ile taburcu edildi. Relaps/refrakter hastalık nedeni ile otolog kök hücre nakli planlanan tüm hastalara COVID-19 pandemisinden bağımsız, zamanında otolog kök hücre nakli uygulandı. 3 multiple myeloma olgusunda mobilizasyon yapılmış, ancak çok iyi kısmi remisyonda olmaları nedeni ile reinfüzyonları ertelenmiştir. Bu dönemde Multiple myeloma hastalarının %14'ünde sadece G-CSF ile mobilizasyon yapıldı. Relaps/refrakter ALL tanısı ile allojenik kök hücre nakli uygulanan iki hasta izlemde COVID-19 enfeksiyonundan bağımsız hastalık nüksü nedeni ile kaybedildi. Otuz beş yaşındaki tam uyumlu kardeş donörden allojenik kök hücre nakli uygulanan AML olgusu +125. Günde siklosporin tedavisi altında poliklinik izlenmektedir.

Kemik iliği nakil ünitesinde COVID-19 pandemi döneminde en büyük zorluk transfüzyon ihtiyaçlarının karşılanmasında olmuştur. Bu dönemde ihtiyaçlar hastaların akrabalarından sağlanmıştır. Özellikle trombosit transfüzyonlarında bağışçı sorunu nedeni ile replasmanlarda gecikmeler yaşanmış olmakla birlikte kanamadan hasta kaybedilmemiştir.

**Sonuç:** COVID-19 pandemi dönemi mutlak ihtiyacı olan hastaların zamanında kök hücre nakli uygulamasında gecikmeye neden olmamalı, her hastaya yatışında ve izlemde şüphe durumunda mutlaka PCR testi uygulanmalıdır. Bu dönemde karşılaşılabilecek transfüzyon bağışçı sorunlarının önüne geçilebilir için yatış öncesi hasta ve hasta yakınları bilgilendirilerek, ulaşılabilecek bağışçı listeleri oluşturulması bu sorunun önüne geçebilir.

**Anahtar kelimeler:** Covid-19 Pandemisi, Nakil deneyimi

## ■ Kök Hücre Vericisi

SS-57

Referans Numarası: 141

**ALLOJENİK HKHT'DE AKRABA DIŞI VERİCİ UYUMU 9/10 İLE 10/10 ARASINDA SAĞ KALIM FARKI VAR MI? TEK MERKEZ DENEYİMİ**Mutlu Arat<sup>1</sup>, Deniz Gören Şahin<sup>2</sup>, Nurcan Özçelik<sup>1</sup>, Tülay Özçelik<sup>1</sup><sup>1</sup>Istanbul Florence Nightingale Hastanesi Hkht Birimi<sup>2</sup>Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bilim Dalı

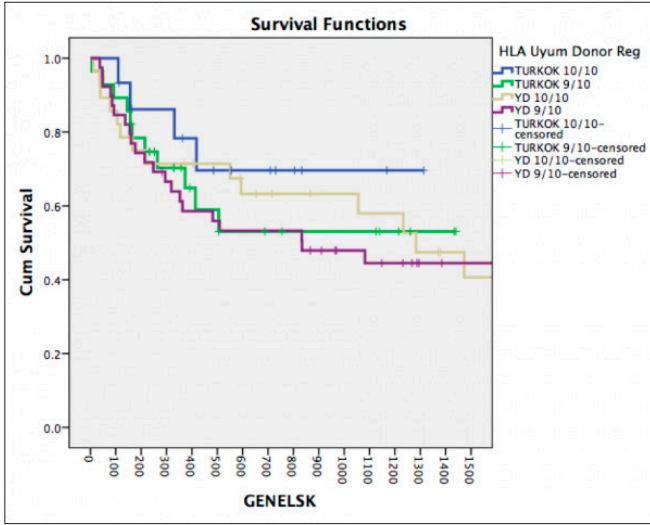
**Giriş ve Amaç:** TÜRKÖK yönergesi ile birlikte 9/10 ile 10/10 vericiden alloHHT yapılması konusunda bir uzlaşma eksikliği oluşmuştur. Halende ülkemizde 9/10 ve yurtdışında 10/10 uyumlu verici bulunduğu izin alınması gerekmektedir. Bu konuda uluslararası uzlaşma ve önermeler mevcuttur. Tek merkez olarak deneyimimizi paylaşmak istedik.

**Hastalar ve Yöntem:** Yaptığımız değerlendirmede 110 akut lösemi olgusu çalışmaya alınmıştır. TÜRKÖK hastaları (N=43), ortalama 43,5 (19-70) yaş, E/K: 25/18, akut lösemi ve MDS 41,%86 Türk hasta, hepsi PKHN, CMV-IgG alıcılarda %98 pozitif, EBMT risk skoru (Y:34, O:8, D:1),donör CMV pozitiflik %91, KG uyumsuzluk %53 (BD:%9, Mj:%14, Min:%30), 10/10 %35, %86ablatif rejim (AML:Bu4-CY, Bu4-Flu, ALL:TBI-CY), GvHH profilaksi (%44 ATG, %56 Post Inf-CY) ile CSA ve MMF, akut GvHH %28, relaps %26, TRM genel %7, %65 09/20 itibarı ile sağ veshastalısız. Yurtdışı verici bankası hastaları (N=67), ortalama 44,3 yaş (17-74), E/K: 42/25, AL ve MDS 64, %90 Türk hasta, %93 PKHN, CMV-IgG alıcılarda %93 pozitif, EBMT risk skoru (Y:57,O:10), donör CMV pozitiflik %48, verici bankası Almanya %79 - Polonya %12, KG uyumsuzluk%68 (BD:%13, Mj:%27, Min:%28), 10/10 %42, %85 ablatif rejim (AML:Bu4-CY, Bu4-Flu,ALL:TBI-CY), GvHH profilaksi (%87 ATG, %13 Post Inf- CY) ile CSA ve MMF, akut GvHH %39,relaps %28, TRM genel %21, %54 09/20 itibarı ile sağ ve hastalısız. Tek merkez geriye dönük analiz.

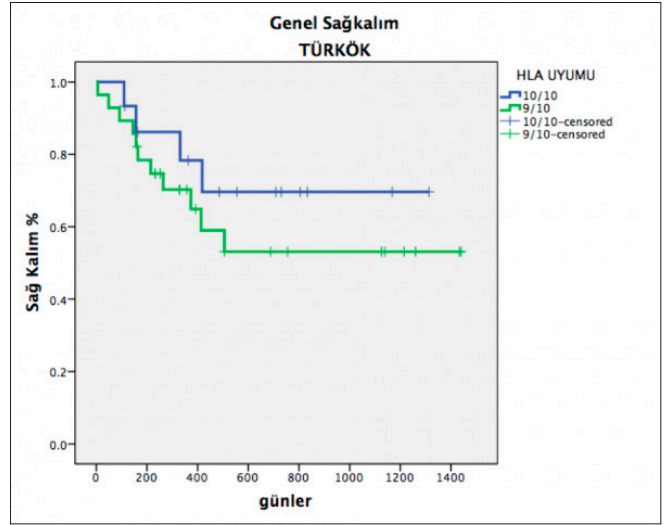
**Sonuçlar:** 10/10 Hem TÜRKÖK hem de YURTDIŞI verici için daha başarılı, istatistiksel fark görülmemesi relaps riski benzer olduğu için GvHH bağlı geç kayıplardan kaynaklanmakta. Burada iki önemli fark, TÜRKÖK olgularının takip süresinin YURTDIŞI vericilere göre daha kısa olması, sırayla 522 gün (6-1440) karşılık 880 gün (12-2780) (Fig 1). Yurtdışı 10/10 verici (N=28) ile TÜRKÖK 9/10 verici (N=28) K-M sağkalım analizi (p= 0,86). Eğriler arasında bir eğilim farkı izlenmemekte, istatistiksel fark henüz yok. Yurtdışı vericiler de takip süresi uzunluğu ve daha az post Inf Cy kullanımı dikkate alınmalı. 2015'de merkezimizde TÜRKÖK vericisi kullanımı %15 iken 2019'da bu rakam %69'a yükselmiştir (Fig 2). 10/10 verici (N=43) ile 9/10 verici (N=67) K-M sağkalım analizi (p= 0,562). Eğilim net olarak eğrilerde görülmekte, istatistiksel güç için örnekleme sayısı yetersiz. HLA uyumu 10/10 her iki grup için de benzer dağılımda. Sayı HLA dışı etkileri anazli etmek için henüz yeterli değil. CMV seropozitiflik ve hazırlık rejimi yoğunluğu ile AML-ALL arası alt analizlerde anlamlı fark izlenmedi (Fig 3). TÜRKÖK 10/10 verici (N=15) ile 9/10 verici (N=28) K-M sağkalım analizi (p= 0,351). 10/10 hasta grubu 995 gün sağkalım (%95 CI; 732-1257), 9/10 hasta grubu 881 gün sağkalım (%95 CI; 630-1131). Eğri daha net olmakla birlikte örneklem çok seçilmiş ve ufak, fark 1. Yıl öncesinde açılmaya başlıyor, erken tx. başarısında rolü göstermekte. Geç takiplerde fark olmaması, GVL etkisini net olarak ortaya koymakta (Fig 4). YURTDIŞI 10/10 verici (N=28) ile 9/10 verici (N=39) K-M sağkalım analizi (p= 0,853). 10/10 hasta grubu 1430 gün sağkalım (%95 CI; 986-1875), 9/10 hasta grubu 1237 gün sağkalım (%95 CI; 906-1570). Eğri daha net olmakla birlikte örneklem çok seçilmiş ve ufak, fark 1. Yıl sonrasında açılmaya başlıyor, sonrasında yeniden dengeleme etkisi göstermekte. Geç takiplerde fark olması, relaps farkı da olmadığından kronik GvHH kontrolünde ve geç yan etkilerde bu grupta sorun olduğunu göstermekte (Fig 5).

**Tartışma:** Bu sınırlı ama homojen örnekleme eğilimleri eğrilerde izlenmekle birlikte henüz bir istatistiksel fark ortaya konamamıştır. Takip sürelerini artmasına ve örneklem büyümesine ihtiyaç olmakla birlikte, YURTDIŞI ve TÜRKÖK vericileri açısından 10/10 vs 9/10 eğrilerde fark izlenmektedir. 9/10 TÜRKÖK vericisine karşılık YURTDIŞI 10/10 eğilimi net olarak 10/10 lehinedir. 10/10 vs 9/10 karşılaştırmasında vericinin yurtiçi veya yurtdışı olması sonucu değiştirmemektedir.

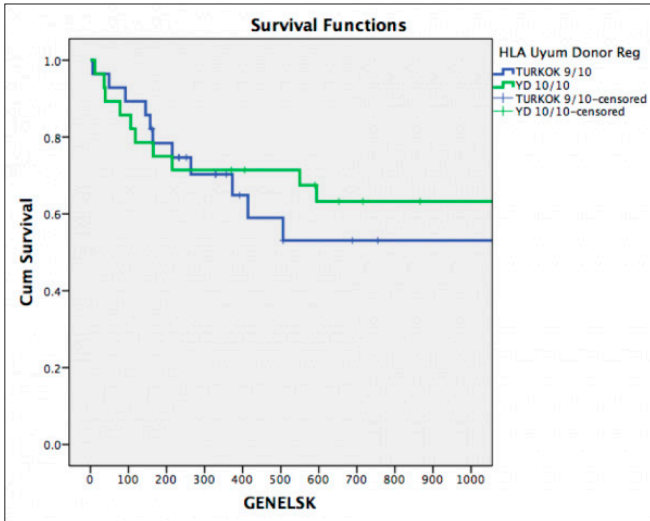
**Anahtar kelimeler:** hematopoietik hücre nakli, donör uyumu, HLA



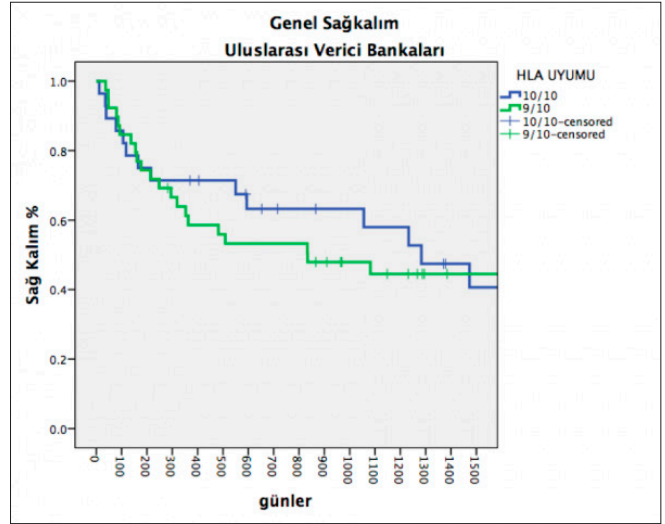
Resim 1. TÜRKÖK vs YURTDIŞI verici AD alloHHT 10/10 vs 9/10 sağkalm eğrileri (p=0,76)



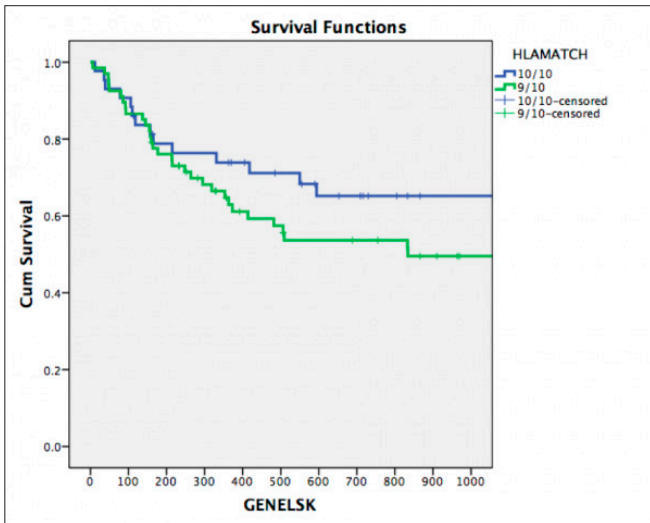
Resim 3. TÜRKÖK 10/10 verici (N=15) ile 9/10 verici (N=28) K-M sağkalm analizi (p=0,351)



Resim 2. YD 10/10 verici (N=28) ile TÜRKÖK 9/10 verici (N=28) K-M sağkalm analizi (p=0,86).



Resim 4. YD 10/10 verici (N=28) ile 9/10 verici (N=39) K-M sağkalm analizi (p=0,853)



Resim 2. 10/10 verici (N=43) ile 9/10 verici (N=67) sağkalm analizi (p=0,562)

## ■ Multipl Myelom

SS-58

Referans Numarası: 142

**MÜLTİPLE MİYELOM OLGULARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE DESTEĞİNDE YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİDE YAŞ SINIRI VAR MI? 10 YILLIK MERKEZ EĞİLİM VE DENEYİM ANALİZİMİZ.****Mutlu Arat<sup>1</sup>, Deniz Gören Şahin<sup>2</sup>, Tülay Özçelik<sup>2,1</sup>, Nurcan Özçelik<sup>1</sup>, Aydın Kargın<sup>1</sup>, Necmettin Yazıcı<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Istanbul Florence Nightingale Hastanesi Hkht Birimi<sup>2</sup>Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

**Giriş ve Amaç:** Multiple miyelom (MM) dünyada ve ülkemizde en sık oto-log kök hücre desteğinde yüksek doz kemoterapi endikasyonu (yaklaşık %50) ile işlem yapılan hematolojik rahatsızlıktır. Plazma hücre diskrazileri iler yaş hastalıkları olduğu için kaçınılmaz ileri yaş olguların da değerlendirilmeye alınmaları gerekmektedir. Merkezimiz 2010 yılından beri otolog nakil yapmakta olup, yıllar içinde yapılan hastaların yaş dağılımını ve yaşa bağlı transplant başarısını değerlendirmek istemiştir.

**Hastalar ve Yöntem:** Bu tek merkez geriye dönük analiz için ortalama yaşları 56,79 yıl (SD1: 8,33) olan 354 MM (198 E ve 156 K) incelenmiştir. Altı olguda primer amiloid hafif zincir hastalığı ve iki hasta POEMS tanısıyla nakil sürecine girmişlerdir. Yirmialtı olgu iki kere nakil programına alınmıştır. Kök hücreler %85 sadece G-CSF, %13 kemo-G-CSF, %2 pleriksafor ile iki

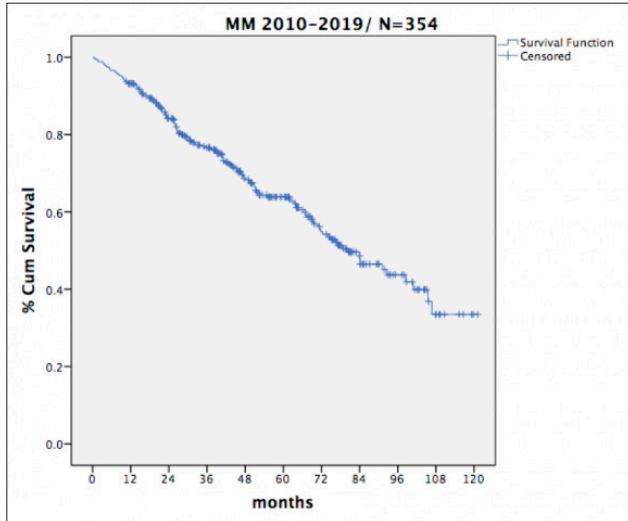


aferez sonrası %97'de toplanmıştır. Hazırlık rejimi olarak 307 (%87) olguda Mel200, kalanlarında Mel140-150 kullanılmıştır. TRM30 ve TRM100 sırasıyla %0,29 ve %0,85'tir. Ortanca 80 aylık takip sonrası, olguların %60'ı sağdır (Fig 1). Tüm sağ kalımlar MERNİS üzerinden teyit edilmiştir.

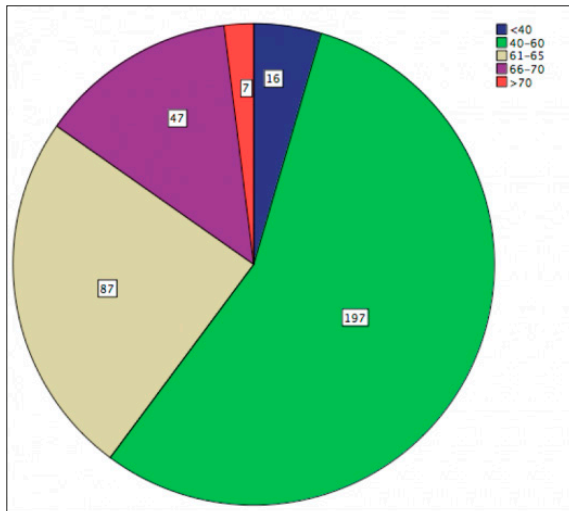
**Sonuçlar:** Yapılan nakillerin büyük çoğunluğunu 40-60 (%55,6) yaş grubu oluşturmaktadır, takiben 61-65 (%24,6) ve 66-70 (%13,3) grubu gelmektedir. Yetmiş yaş üstü yedi, ve 40 yaş altı 16 hastaya işlem yapılmıştır (Fig 2). Yaş kırılımı olarak 65 yaş alınarak yapılan K-M sağkalım eğrisi ve analizde log-rank ile anlamlı fark bulunmamıştır (<65 medyan 84,1 ay CI%95 66-101, >65 medyan 69,3 ay CI%95 40,7-97,9)(p=0,181)(Fig 3). Yaşların Fig 2 gibi beş farklı gruba ayrılması ile yapılan sağkalım analizinde de sonuç değişmemiş ve <40, 40-60, 61-65, 66-70 ve >70 yaşta otolog HKHT yapılanlarda sırasıyla ortanca sağkalım 62 ay, 84 ay, 84 ay, 69 ay ve 75 ay olarak tahmin edilmiştir (p=0,538) (Fig 4). Nakil dönemleri tarihsel olarak 2010-2013 (105), 2014-2016 (137) ve 2017-2019 (112) ayrılarak incelenmiştir. Yıllar içinde gruplar oldukça homojen izlenmekle birlikte 66-70 yaş grup hastalarda belirgin bir artış dikkati çekmektedir (%11,4 den %18,7 artmıştır (Tablo 1).

**Tartışma:** Otolog HKHT MM olgularında çok düşük TRM ile başarı ile uygulanmaktadır. Artık otolog nakil yapılan MM olgularımızın %20 üstü 65 yaş üzeridir ve giderek oran artmaktadır. Çalışmamızda hem 65 yaş baz alınarak yapılan dikotomik, ve 5 farklı yaş dilimini inceleyen semi kuartal analizde genel sağkalım farkı izlenmemiştir.

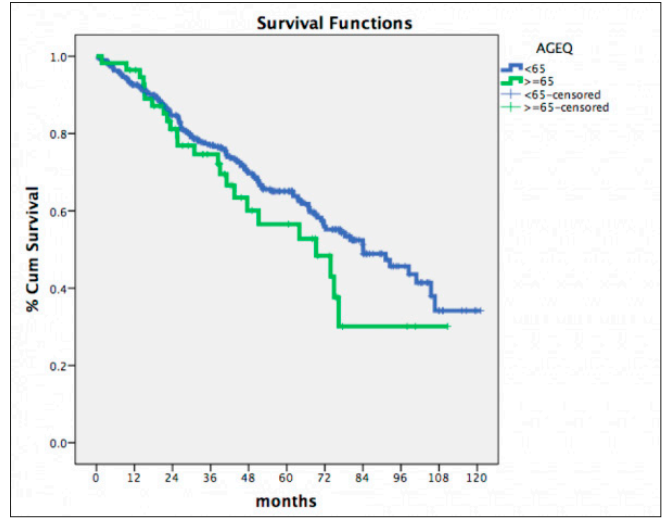
**Anahtar kelimeler:** multipl miyelom, sağkalım, otolog nakil, yaş Resimler:



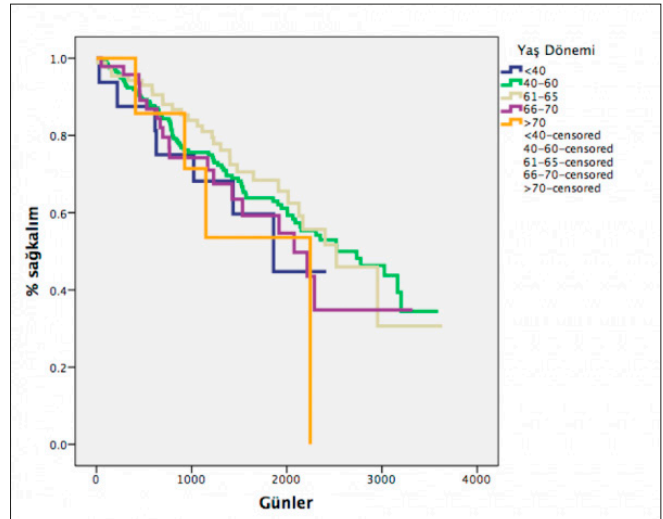
Resim 1. 2010-2019 MM Genel Sağkalım (N=354)



Resim 2. Yaş Dilimlerine Göre MM Olguların



Resim 3. 65 yaşa göre MM OPKHT Sağ Kalım



Resim 4. Yaş Dilimlerine Göre MM OPKHT'de Sağ Kalım

Tablo 1. Yıllara Göre MM OPKHT Olguları Yaş Dağılımı

yıllar/yaşlar	<40	40-60	61-65	66-70	>70	TOPLAM
2010-2013	1	68	21	12	3	105
2014-2016	11	77	33	14	2	137
2017-2019	4	52	33	21	2	112
TOPLAM	16	197	87	47	7	354

### ■ Enfeksiyöz Komplikasyonlar

SS-59

Referans Numarası: 143

### COVID-19 PANDEMİSİNDE NAKİL OLGULARIMIZDA SAPTAYABİLDİĞİMİZ SARS-COV-2-PCR POZİTİFLİĞİ

Mutlu Arat<sup>1</sup>, Safiye Koçulu<sup>3</sup>, Esin Çevik<sup>2</sup>, Deniz Gören Şahin<sup>2</sup>, Tülay Özçelik<sup>2,1</sup>, Burcu Kurt<sup>1</sup>, Nurcan Özçelik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Florence Nightingale Hastanesi Hkht Birimi

<sup>2</sup>Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

<sup>3</sup>Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları

**Giriş ve Amaç:** 2019 sonlarında Çin'de ortaya çıkan ve Şubat 2020'den itibaren ülkemizi de geniş çapta etkisine alan COVID-19 pandemisinde nakil yaptığımız hastalarımız ile iletişim içinde kaldık. Hastalarımızla yakınları

WhatsApp ve benzeri sosyal iletişim portallarından bize SARS-CoV-2 RNA PCR sonuçlarını paylaştılar. Pozitif sonuçta alınan olgularımızı ve sonuçlarını paylaşmak istedik. Hastalar ve Yöntem: 667 olgudan 34'ü yakalanmıştır. Birinci dalgada 4-5/2020'de 8 olgu, 11-12/2020'de 17 olgu hastalanmıştır. Olguların çoğunluğu alloHHT olgularıdır (%64,7). Ortalama yaş 45,5 olup, 25 erkek ve 9 kadın olgu mevcuttur. Kaybedilen 6 olgudan sadece birisi otolog nakil hastasıdır. Onbeşinci günde aplazik kaybettiğimiz ünite içi hastamız olmakla birlikte, diğer olgular geç transplant günlerinde (bir olgu 9. yılında kaybedildi). Tartışma: Bu geriye dönük tarafımıza bildirilen olguları değerlendirdiğimiz analizimizde, %5 hastalık oranı saptanmıştır. Allojeneik olgularda daha sık görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, hematoloji, kanser

## ■ Akut Lösemi

### SS-60 Referans Numarası: 145

#### YURT İÇİ VE YURT DIŞI GÖNÜLLÜ AKARABA DIŞI VERİCİLERDE HLA ÖZDEŞLİK DURUMU : 10/10 >9/10 MU YOKSA EN BÜYÜK HLADPB1 Mİ?

Meltem Kurt Yüksel<sup>1</sup>, Güldae Cengiz Seval<sup>1</sup>, Klara Dalva<sup>1</sup>, Gamze Ceylan<sup>2</sup>, Filiz Akal<sup>1</sup>, Sinem Çivriç Bozdağ<sup>1</sup>, Selami Koçak Toprak<sup>1</sup>, Pervin Topçuoğlu<sup>1</sup>, Günhan Gürman<sup>1</sup>, Meral Beksaç<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Akaraba Dışı Doku Bankası

**Giriş:** Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) de verici tespiti ve doğru verici tercihi nakil başarısını etkileyen önemli unsurdur. Akaraba dışı vericilerden (ADV) nakillerde HLA10/10 özdeş verici bulma olasılığı yaklaşık %30 ; HLA9/10 özdeş ADV bulma olasılığı ise çok daha yüksektir. Ülkemizde ADVlere, TÜRKÖK aracılı yurt içi ve TRAN TRIS aracılı yurt dışı (YD) bankalar aracılığıyla ulaşılmaktadır. TÜRKÖK vericilerinden yapılan nakiller her geçen gün artmaktadır. Vericilere hızlı ulaşılır olması hem nakil başarısını arttırmakta hem de nakil maliyetlerini düşürmektedir.

**Amaç:** TÜRKÖK ve Yurtdışı HLA10/10 ya da HLA 9/10 özdeş ADV nakillerinin, sağkalım GVHD, ve relaps oranları açısından karşılaştırmaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** Ocak 2010-Ekim 2020 tarihleri arasında akut lösemi ve MDS tanısıyla AKHN yapılan hastalar geriye dönük değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 160 hastanın medyan yaşı 42, E/K oranı 95/65 dir. Hastaların n=129 (%80.6) YD, n=31 (%19.4) TÜRKÖK vericisidir. YD vericilerde 10/10 ve 9/10 özdeşlik : n=62 (%48) ve n=67 (%52) iken; TÜRKÖK vericilerinde sırasıyla n=15 (%48.4) ve n=16 (%51.6)dır. Transplantasyon ile ilgili hasta özellikleri Tablo1 de gösterilmiştir.

**Sonuçlar:** YD ve TÜRKÖK HLA 10/10 ve 9/10 özdeşlik durumuna göre sağkalım oranları arasında fark yoktur. 1,2,3,4 nolu grafiklerde sağkalım eğrileri ve p değerleri gösterilmiştir. Tablo2 GVHD, relaps, ölüm oranları verilmiştir. Ancak istatistiksel anlamlı fark olmasa da, 9/10 TÜRKÖK vericisinden yapılan nakiller, 10/10 TÜRKÖK verici nakiller ile karşılaştırıldığında; sağkalım oranları daha iyi, relaps oranları daha düşüktür. ADV uygun vericiyi seçerken antijen/allel uyumu kadar HLADPB1 antijen yani T hücre epitop grubu özdeşliği de önemlidir(1). HLADPB1 özdeşliği açısından 25 TÜRKÖK vericisi değerlendirilerek, mevcut uyumsuzluğun permisif olup olmadığı olduğu kaydedilmiştir (Tablo3).

ADV seçiminde HLADPB1 transplant başarısını öngören önemli bir anti-jendir (1). Çalışma popülasyonumuzda, 10/10 özdeş nakillerde "permisif olmayan" uyumsuzluğun daha fazla olması, transplantasyon sonrası ölüm riskini arttıracığı için bu farka neden olmuş olabilir. Ayrıca, permisif ve permisif olmayan uyumsuzlukların ADV KHN'de lösemilerde relaps riskini azalttığı gösterilmiştir. Hasta popülasyonumuzda TÜRKÖK 10/10 özdeş nakillerdeki, HLADPB1 uyumunun daha fazla olması bu grupraiki yüksek relaps oranını açıklayabilir.

**Tartışma:** ADV nakillerde yurtiçi vericiden yapılan nakil sağkalımları, daha önce yapılmış çalışmalardakilere benzerdir (2,3). ADV seçimi yapılırken, mutlaka HLADPB1 durumu değerlendirilmelidir. Tek merkezli bir pilot çalışma olarak değerlendirilen bu çalışmamız, çok merkezli çalışmalar planlanarak, yurtiçi ve yurt dışı ADV seçiminde, T hücre epitop grubu özdeşliği dikkate alınarak seçim yapılmasında yol gösterici olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Allojeneik kök hücre nakli, HLADPB, akut lösemi, MDS

#### Kaynaklar

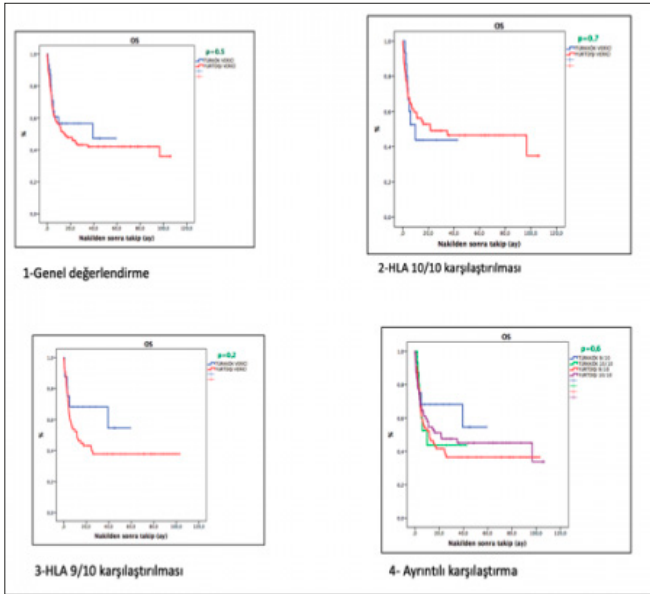
1. Katharina Fleischhauer, Bronwen E Shaw, Theodore et al. Gooley et al Lancet Oncol 2012 April :13(4).
2. Fatma Keklik Karadağ, Nur Akad Soyer, Ayşenur Arslan ve ark.AKRABA DIŞI HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE YURT İÇİ VE YURT DIŞI VERİCİLERİN NAKİL BAŞARISI FARKLI MI? Sözel bildiri SS 04 UKİTHT2020
3. Deniz Gören Şahin, Nurcan Özçelik, Emine Tülay Özçelik, Mutlu Arat. Türkök'ün Kurulması Akaraba Dışı Kök Hücre Nakil Etkinliğimizi Nasıl Etkiledi? Geriye Dönük Tek Merkez Değerlendirmesi Sözel Bildiri Ss20 UKİT2020

Tablo-1, 2 ve 3

Tablo-1	Yüksek 9/10 (n=16)	Yüksek 10/10 (n=11)	Yurtdışı 9/10 (n=47)	Yurtdışı 10/10 (n=62)
Hazırık Rejimin	-	-	3 (6,3)	-
Trensülfen-	1 (6,3)	1 (9,1)	3 (6,3)	2 (3,2)
Enp	1 (6,3)	-	3 (6,3)	1 (1,6)
TR	-	-	1 (2,1)	5 (8,1)
Fu-TB	-	-	-	1 (1,6)
Cy-TB	2 (12,5)	4 (36,4)	30 (63,8)	12 (19,4)
Fu-Mel	3 (18,8)	1 (9,1)	11 (23,4)	12 (19,4)
Fu-Bu	5 (31,3)	5 (45,5)	30 (63,8)	11 (17,7)
Flomo-	4 (25)	4 (36,4)	31 (66,2)	18 (29)
Isenel	-	-	-	-
Cy-TB	-	-	-	-
Cy-BU	-	-	-	-
Hazırık tipi				
RIC	2 (12,5)	6 (54,5)	11 (23,4)	20 (32,3)
MA	14 (87,5)	9 (81,5)	54 (114,6)	42 (67,7)
GVHD profeksi				
CSA-MFx	14 (87,5)	14 (127,3)	50 (106,3)	52 (83,9)
CSA-MMF	2 (12,5)	-	14 (29,8)	10 (16,1)
Tacso-MMF	-	1 (9,1)	-	-
T hücre deplasyonu				
ATG	14 (87,5)	11 (100,0)	46 (97,9)	61 (98,4)
FTCy	2 (12,5)	2 (18,2)	1 (2,1)	1 (1,6)
Nakil öncesi hastalık durumu				
1. Tİ	4 (25)	4 (36,4)	27 (57,4)	24 (38,7)
2. Tİ	4 (25)	3 (27,3)	20 (42,6)	14 (22,6)
3. Tİ	-	-	-	1 (1,6)
AKİF hastalık	4 (25)	4 (36,4)	20 (42,6)	23 (37)
2. APDH	-	2 (18,2)	1 (2,1)	5 (8,1)

Tablo-2	TÜRKÇÖK 9/10 (n=14)	TÜRKÇÖK 10/10 (n=15)	YURTDIŞI 9/10 (n=67)	YURTDIŞI 10/10 (n=42)
Akut GVH	7 (%43,8)	3 (%20)	31 (%46,3)	24 (%58,7)
Kronik GVH	-	1 (%6,7)	12 (%17,9)	8 (%12,9)
Nüks	4 (%25)	9 (%60)	21 (%31,4)	25 (%60,3)
Ölüm	6 (%37,5)	8 (%53,3)	42 (%62,7)	34 (%81,8)

Tablo-3 TÜRKÇÖK VERİLERİNDEN YAPILAN ve HLA-DPBI LOKUSU TİPLENDİRİLMİŞ OLAN NAKİLLER (n= 25 hasta kişi)				
HLA-DPBI uyumlu olanlar	HLA 10/10 (n=15)		HLA 9/10 (n=10)	
		n=6	n=9	n=2
	20%	60%	20%	80%
	n=9	n=6	n=8	n=2
	20%	40%	80%	20%
	Permisiz: n=5 55,6%	0%	Permisiz: n=6 75%	
	Non-Permisiz: n=4 44,4%		Non-Permisiz: n=2 25%	



Resim 1. Sağkalım eğrileri

## ■ Lenfoma

## SS-61 Referans Numarası: 147

## PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMA HASTALARINDA İLK SIRA TEDAVİ SONRASI OTOLOG KÖK HÜCRE DESTEKLİ YÜKSEK DOZ TEDAVİ

Ayla Gökmen<sup>1</sup>, Ender Soydan<sup>1</sup>, Uğur Şahin<sup>1</sup>, Mevlüde Kurdal Okcu<sup>1</sup>, Kerem Ozan Özkumur<sup>1</sup>, Şahika Şen<sup>1</sup>, Önder Arslan<sup>2</sup>, Muhit Özcan<sup>2</sup><sup>1</sup>Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji Kliniği<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Primer santral sinir sistemi lenfomaları (PSSSL), prognoz ve tedavi açısından diğer non-hodgkin lenfomalarından (NHL) farklılık gösteren, daha nadir ve agresif bir ekstranodal NHL tipidir. Kliniğimizde ilk sıra tedavi sonrası otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi

uygulanmış PSSSL hastalarının tedaviye yanıtı ve sağkalımı retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Hastalar ve Yöntem:** Haziran 2012 - Ağustos 2020 arasında Medicana International Ankara Hastanesinde ilk sıra tedavi sonrası otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi verilen 15 primer santral sinir sistemi lenfoma (PSSSL) hastası (7 kadın, 8 erkek hasta) değerlendirildi.

**Bulgular:** Median yaş 47 (16-78) olup, ilk sıra tedavi de 13 hasta 1-4 kür MATRix tedavisi (9 Hastada 4 kür, 1 hastada 2 kür, 2 hastada 3 kür, 1 hastada 1 kür), 1 hasta R-MPV (yaşı ve performansı nedeni ile), 1 hasta HDMTX aldı. İlk sıra tedavi sonrası 11 hastada tam yanıt, 2 hastada parsiyel yanıt elde edildi. 2 hastada progresyon nedeni ile otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi öncesi RT verildi. Kök hücre destekli yüksek doz tedavide hazırlık tedavisi olarak 10 hastada TEAM, 4 hastada R-CVB, 1 hastada R-BEAM kullanıldı. 64 ve 78 yaşında 2 hasta yüksek doz tedavi sonrası taburcu olmadan üniteye ex oldu. 13 hastanın yüksek doz tedavi sonrası değerlendirmelerinde 12 hastada tam yanıt, 1 hastada erken progresyon saptandı. Takipte tahmini ortalama toplam sağkalım  $91.2 \pm 36.3$  ay, 5 yıllık toplam sağkalım %62 olarak saptandı.

**Tartışma ve Sonuç:** İlk sıra tedavi sonrası yanıt alınan PSSSL hastalarında, santral sinir sistemine yönelik hazırlık tedavileri içeren otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi ile konsolidasyon uzun süreli sağkalım sağlayan etkin bir tedavi yaklaşımıdır.

**Anahtar kelimeler:** primer santral sinir sistemi lenfoması, otolog kök hücre, yüksek doz tedavi

## ■ Deneysel Kök Hücre Nakli

## SS-62

## Referans Numarası: 148

## SAĞLIKLI KÖK HÜCRE DONÖRLERİNDE GÜNDE BİR KEZ VE İKİ KEZ GCSF UYGULAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülkan Özkan<sup>1</sup>, Cengiz Bal<sup>2</sup>, Atilla Özkan<sup>1</sup><sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd<sup>2</sup>Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Abd

**Giriş:** Allogeneik kök hücre nakillerinde periferik kan kaynaklı kök hücre kullanımı oldukça sık olmakla birlikte sağlıklı donörlerde mobilizasyon için recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rGCSF) uygulamasının optimal doz ve şeması ile ilgili bir standardizasyon yoktur. Günde bir kez uygulama ile bölünmüş dozda iki kez uygulama arasındaki farkı analiz etmek için yapılmış az sayıdaki çalışmalarda 2 kez uygulamanın 5. günde bir kez uygulamanın 4. günde daha verimli uyduğunu düşündürmüştür. Bu çalışmada merkezimizde sağlıklı kök hücre vericilerinde kullanılmış GCSF şemaları karşılaştırılmıştır.

**Metot:** Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2014 ile 2020 yılları arasında kök hücre donörü olmak için uygun şartları sağlayan toplam 332 gönüllü vericinin (63 akraba, 269 akraba dışı) verileri retrospektif olarak analiz edildi. Günde tek doz 10 mikrogram/kg/gün (Grup A) ve günde 2 kez 5 mikrogram/kg/doz (Grup B) filgrastim uygulanan donörlerin verileri karşılaştırıldı. Donörlerin demografik verilerine ek olarak, filgrastim uygulama önce ve sonrası 5. günde Grup A ve B arasında lökosit, hematokrit, hemoglobin, trombosit, lenfosit ve monosit değerlerinin karşılaştırılması, Grup A ve B arasında 5. günde periferik kan CD 34 %ve mutlak sayısının, aferez ürünün CD 34 %ve mutlak sayısının, aferez ürünün CD 34 X10<sup>6</sup>/donör kg sayısının karşılaştırılması yapıldı. Analizlerde SPSS for Windows 21.0, kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren verilerde Independent samples t test (Bağımsız örneklerde t testi), normal dağılım göstermeyen verilerin analizinde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Oluşturulan çapraz tabloların istatistiksel değerlendirilmesinde Ki-Kare testlerinden yararlanıldı. Veriler sayı yüzde, Mean±SD ya da Median(Q1;Q3) olarak özetlendi ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya ortalama yaş 33,05± 0,5 (min\_max: 12-77) olan toplam 332 (98 kadın, 234 erkek, yaş: ort) sağlıklı kök hücre vericisi dahil edildi. Filgrastim uygulama şemasına ulaşılabilen 282 donör verisi

karşılaştırıldı. Donörlerin %68,7'sini Grup A, %31,2'sini Grup B oluşturmaktaydı. Akriba donörlerde daha sık bölünmüş doz tercih edildiği görüldü (%84,6, n=22). Akriba donörler anlamlı olarak daha ileri yaşta idi (p=0,002). Grup A'da anlamlı olarak donör ağırlıkları daha fazla bulundu (p=0,001). Filgrastim öncesi lökosit, hemoglobin, trombosit, lenfosit ve monosit değerleri arasında iki grup arasında fark tespit edilmedi. Filgrastim sonrası lökosit sayısının (p=<0,001), HCT değerinin (p=0,001), monosit sayısının (p=0,004) Grup B'de Grup A'ya göre anlamlı daha yüksek, lenfosit sayısı anlamlı düşük (p=<0,001) ve trombosit sayısının farksız olduğu tespit edildi. Grup B'de donörlerin periferik kan mutlak CD34 sayısı anlamlı olarak daha yüksek(p=0,001) iken periferik kan CD34%, aferez ürünü CD34%ve aferez ürünü lökosit sayısı arasında iki grup arasında fark tespit edilmedi. Cihaz verimliliği anlamlı olarak Grup A da daha yüksek olmasına rağmen Grup B 'de CD34X10<sup>6</sup>/donör kg anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi(p=<0,001).

**Sonuç :** Çalışmamızın sonucu günde iki kez 5 mikrogram/kg/doz filgrastim uygulamasının periferik kök hücre toplamasında daha verimli olduğunu düşündürmektedir. Lee ve ark. çalışmasında ve Kröger ve ark. çalışmasında günde 2 kez 5 mikrogram/kg/doz uygulamasının daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Fakat Komeno ve ark. çalışması 400 mikrogram/m2/ günde doz uygulamanın 4. gününde toplama yapılması halinde benzer kök hücre miktarı elde edildiğini göstermiştir. Farklı doz ve uygulama şekli ile ilgili çalışmaların sonuçlarına katkı sağlamak için yapılan çalışmamızın prospektif ve daha fazla donör sayısı içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Allogeneik, Kök Hücre, GCSF, Donör

#### ■ Deneysel Kök Hücre Nakli

### SS-63 Referans Numarası: 149

#### OTOLOG VE ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE LEVOFLOKSASİN PROFLAKSİSİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülkan Özkan<sup>1</sup>, Alphan Şekuri<sup>2</sup>, Yasemin Çınar<sup>3</sup>, Atilla Özkan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

<sup>2</sup>Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, İç Hastalıkları Abd

<sup>3</sup>Yeditepe Üniversitesi Tıp Bilimleri

**Giriş:** Bakteriyel enfeksiyonlar olog kök hücre nakli (OKHN) ve allogeneik kök hücre nakli (AKHN) alıcılarında önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Her iki nakil tipinde de bakteriyel enfeksiyonların profilaksisinde kılavuzlarda standart bir öneri yoktur ve merkezlerin deneyimine göre değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada merkezimizde OKHN ve AKHN yapılan hastalarda kullanılan levofloksasin profilaksisinin başlanma zamanına göre hastalarda gelişen enfeksiyon bulguları ve etkenlerinin karşılaştırılması, enfeksiyon gelişen hastalardaki klinik sonlanım ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

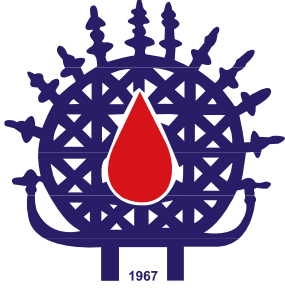
**Metot:** Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2018 ile 2020 yılları arasında OKHN ve AKHN yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. OKHN yapılan 23 (9 MM ve 14 NHL) ve AKHN yapılan 12(10 AML, 1 NHL ve 1 ALL) hastanın verileri değerlendirildi. MM hastalarında 200 mg/m2 melfelan, NHL tanılı hastalarda BEAM hazırlık rejimi, AKHN olan hastaların %83,3(n=10) myeloablative hazırlık rejimi kullanılmıştı. Bu hastaların bir bölümünde levofloksasin hazırlık rejimi ile birlikte başlanmış olup OKHN için Grup O1 –AKHN için Grup A1 olarak tanımlandı, Grup O2 ve Grup A2 ise nakil gününde levofloksasin başlanan hastalar olarak tanımlandı. Farklı nakil tiplerindeki gruplar arasında demografik veriler, febril nötropeni gelişimi, bakteriyel enfeksiyon varlığı ve tipi, 30 günlük sağkalım karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS20 programı kullanıldı.

**Bulgular:** Ortalama yaşı 54,5±14,5 ve median takip süresi 6 ay (0-13) olan toplam 35 hasta (18 kadın, 17 erkek) çalışmaya alındı. 22 hastaya (6 MM, 8 NHL, 7 AML, 1 NHL) hazırlık rejimi (Grup 1) ile birlikte, 13 hastaya (3 MM, 6 NHL, 4 AML) nakil gününde (Grup 2) profilaksi başlandığı tespit edildi, bu iki grup arasında febril nötropeni gelişim sıklığı, gelişim günü, tespit edilen enfeksiyonlar, üreme farklılığı, sağ kalım ve izlem süresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi. AKHN ve OKHN grupları kendi arasında

karşılaştırıldığında AKHN hastalarının anlamlı olarak daha genç yaşta olduğu, kan kültüründe üremenin anlamlı olarak daha sık olduğu ve gram negatif enfeksiyonların anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Grup O1 ile Grup O2 arasında ve Grup A1 Grup A2 arasında yaş, cinsiyet, transfüze edilen kök hücre miktarı, febril nötropeni gelişimi açısından anlamlı fark tespit edilmedi (OKHN%57,1 ile %55,5, AKHN %87 ile %75). Her iki nakil tipinde de Grup 1 ve grup 2 arasında nötrofil ve trombosit engraftman süresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Kan kültüründe üreme açısından Grup O1 -O2 ve Grup A1-2 arasında fark tespit edilmedi (OKHN p= 0,383, AKHN p=0,473). 30 günlük sağ kalım gruplar arası benzer tespit edildi.

**Sonuç:** Levofloksasin ile bakteriyel enfeksiyon profilaksisi yaptığımız ve ilacın başlama zamanına göre ayırarak değerlendirdiğimiz OKHN-AKHN yapılan hastalarımızın sonuçlarını gruplar arasında benzer tespit ettik. Literatürde ilaç kullanan ve kullanmayan veya farklı ilaçların kullanıldığı gruplar arasında yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda levofloksasin profilaksisinin özellikle santral line ilişkili enfeksiyonların sıklığında azalmaya neden olduğu fakat dirençli suş enfeksiyonlarını arttırdığı gösterilmiştir. İlacın kullanımının farklı zamanlarda olması ile ilgili literatürde örnek çalışma yoktur.

**Anahtar kelimeler:** levofloksasin, profilaksi



# e-Poster Bildiriler



## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

## P-01 Referans Numarası : 16

**KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA RUKSOLİTİNİB KULLANIMI SONUCU GELİŞEN CİDDİ HİPERLİPİDEMİ**Emine Zengin<sup>1</sup>, Sema Gelen<sup>1</sup>, Mehmet Azizoğlu<sup>1</sup>, Nazan Sarper<sup>1</sup><sup>1</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji

**Giriş:** Birinci ve ikinci basamak immünbaskılayıcı ilaçlara cevap vermeyen GVHH da endikasyon dışı ilaçlar denenmektedir. JAK1/2 sinyalleri GVHH daki enflamasyon ve doku hasarında rol oynadığından Ruxolitinib bu hastada kronik GVHH tedavisinde kullanılmıştır.

**Olgu Takdimi:** Üç yaşında akut lenfoblastik lösemi tanısı almış olan hasta tanıdan 4 yıl ve 6,5 yıl sonra iki kez izole kemik iliği relapsı geliştirmiştir. Üçüncü tam remisyonunda tam uyumlu akraba vericiden periferik kök hücre kullanılarak ikinci nakil gerçekleştirilmiştir.

Hasta siklosporin, ursofalk almaktayken +30.günde akut cilt GVHH (vücut yüzeyinin %12 sini kaplayan makülopapüler döküntüler) gelişmesi nedeniyle 2 mg/kg/gün Prednizolon başlandı. GVHH cilt biyopsileri ile doğrulandı. İlk hafta sonunda iyi cevaplı olduğu için azaltmaya geçildi ve 6 haftada sonlandırıldı. Dördüncü ay sonunda ağızda beyaz plaklar, avuç içlerinde, ayak tabanlarında kaşıntılı, hiperemik, hiperkeratoz şeklinde kronik GVHH gelişti ve lokal steroid uygulandı. +5.ayda transaminazlarda (ALT de 5 kata varan, AST de 9 kata varan) ve kolestaz enzimlerinde artış oldu (ağız, cilt, karaciğer 3 sistem tutulumu, toplam 5 puan). NIH GVHH orta kronik GVHH olarak değerlendirildi ve tekrar steroid 1,2 mg/kg/gün başlandı ve siklosporine devam edildi. Avuç içlerinde yumuşama, kaşıntı ve döküntüde azalma oldu ve steroid 10 hafta uygulandı. Altıncı ayda ellerde sertleşme başladı, 10. ayda siklosporine mikofenolat mofetil (MMF) 2x250 mg (hasta 40 kg) eklendi ve güneş ışığına dönüşümlü kullanıldı. Bu dönemde Trigliserid 206 mg/dL (N<150) yüksek, T.kolesterol 144 mg/dl (N<200), HDL 12, LDL 90, VDL 41 normal sınırlarda bulundu. Bel çevresinde kahverengi pigment lezyonlar görüldü. Dört haftada transaminazlar normal değerlere döndü. Hastada 13.ayda göz kuruluğu, katarakt da gelişti, yapay göz yaşı ve siklosporinli damla başlandı. Ekşi yiyecekleri yiyemiyordu, 18. ayda omuz, dirsek, ve el bileğinde kontraktürler gelişti. Bu dönemde ağız (1 puan), göz (2), cilt %30 yayılım gösteren papuloskuamöz lezyonlar (2), eklem (2) tutulumlu GVHH olarak değerlendirildi. Ailenin il dışına gitme imkanı olunca, 6 ay süre ile ekstrakorporal fotoferez, yanısıra MMP, güneş ışığı siklosporin ve fizik tedavi uygulandı. Performansı 0-1 puan arasında değişiyordu. Bu tedavilerden pek yarar göremeyen hastaya 30.ayda ruxolitinib (2 x5 mg,43 kg) başlandı. Kontraktürlerinde, göz kuruluğunda kısmi iyileşme, ağız lezyonlarında tam iyileşme, ciltte yumuşama oldu ve ruxolitinib başlandıktan 6 ay sonra MMF, 13 ay sonra siklosporin sonlandırıldı. Ruxolitinib kullanımıyla trombositin 20.000/µl ye düştüğü görülünce bir süre doz 1x5 mg'a düşüldü, revolade (1x75 mg) başlandı ancak çok yararlanmadı (trombosit sayısı 23.000-50.000/µl arasında seyretti). İki ay ruxolitinib kullanımı sonunda nötrofil 600/µl ye, Hb 7 g/dl ye düştü. Ruxolitinibi 9,5 aydır kullanmaktayken (2x5 mg) hastanın biyokimya tüzünde, aşırı miktarda lipid bulunduğunu gösteren süt gibi görünüm izlendi.(Resim 1.) Ruxolitinib sonlandırıldı. Trigliserid 16500 mg/dL, T.kolesterol 2410 mg/dL, HDL 434 mg/dL saptanınca dört seans lipid aferezi uygulandı. Ruxolitinib sonlanınca, bir ay içinde tam kan sayımı normale döndü. Hastanın annesinde ılımlı hipertrigliseridemi (trigliserid 323 mg/dl) vardı. Metabolizma bilim dalı konsültasyonu ile hastaya sırayla atorvastatin ve gemfibrozil kullanıldı. Orta zincirli yağ asidinden zengin diyet önerildi. Hasta 14 aydır immünbaskılayıcı ilaç almamaktadır, performans puanı 0, göz puanı 1, eklem puanı 1 olarak değerlendirildi. Ancak halen atorvastatin kullanımına rağmen Trigliserid 962 mg/dL, T.kolesterol 317 mg/dL, HDL 39 mg/dL olarak devam etmektedir.

**Tartışma:** Ruxolitinib stereoide dirençli akut GVHH da 12 yaş üstünde FDA onayı almıştır (1,2). Ruxolitinibden kronik GVHH hastaları yarar görebilir. Ancak hastaların sitopeniler dışında ciddi hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi açısından da yakın izlemi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** kronik graft versus host hastalığı, ruxolitinib, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi

## ■ Kaynaklar

1. Jagasia M, Perales M-A, 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.
2. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1800-1810. doi:10.1056/NEJMoa1917635.



Resim 1. Hastanın lipemik serumu

## ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

## P-02 Referans Numarası: 19

**ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU SONRASI REMİSYONA GİREN PSÖRIAZİSLİ BİR ÇOCUK OLGU**Dilara Güler<sup>1</sup>, Gülhan Gürel<sup>1</sup>, Gülsüm Şeyma Yalçın<sup>2</sup>, Çiğdem Özdemir<sup>2</sup>, Özge Vural<sup>3</sup>, İbrahim Eker<sup>4</sup><sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji BD<sup>4</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji BD

Allogenic kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda aplastik anemiye ko-morbid bazı immün aracı hastalıklar da gerileyebilmektedir. Literatürde allogenic kök hücre transplantasyonu sonrası gerileyen psöriasis vakaları bildirilmiştir. Bu vakalar genellikle erişkin hastalar olup hastaların büyük çoğunluğunun nakil endikasyonu malignitedir. Bildiğimiz kadarıyla olgumuz; malignite dışında bir endikasyonla nakil yapıp psöriasisin tamamen gerilediği ilk pediatrik vakadır.

12 yaşında erkek hasta ateş ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. Özgeçmişinde 4 yıldır psöriasis tanısı ile çeşitli lokal ve sistemik tedaviler uygulandığı fakat yanıt alınmadığı öğrenildi. Soygeçmişinde özellik olmayan hastanın fizik muayenesinde sert damakta lökoplaki ve tüm ciltte yaygın, eritemli, skuamli, plak şeklinde lezyonlar (Resim 1) ve peteşial döküntüler mevcuttu, organomegali saptanmadı. Tam kan sayımı incelemesinde derin pansitopeni bulunmaktaydı. Pansitopeniye yol açma ihtimali olan ilaç ve/veya toksik madde maruziyeti olmayan hastanın, kemik iliği sellülaritesinin %5'in altında olduğu saptandı. Aplastik anemi etiolojisindeki diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra hastaya, idiopatik çok ağır akiz aplastik anemi tanısı konuldu. Hastanın hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) verici araştırmaları devam ederken, semptomatik anemi ve trombositopeni geliştiği zamanlarda kan bileşenleri transfüzyonları, ateşli dönemlerde de antimikrobial tedavileri içeren destek tedavileri uygulandı. Gövdesinden alınan punch biyopsinin histopatolojik

incelemesi sebopsöriazis ile uyumlu olarak değerlendirildi (Resim 2). Aile içi verici araştırmalarında, 8 yaşındaki erkek kardeşinin HLA doku grupları tam uyumlu olarak saptandı. Covid 19 pandemisi nedeni ile kemik iliği nakli tedavisi ertelenmek zorunda kalan hastanın, transfüzyon ve antimikrobiyal destek tedavi ihtiyaçları giderek arttı. Hastaya aplastik anemi tanısından yaklaşık 7 ay sonra, psöriazis tanısı olmayan tam uyumlu erkek kardeşinden kemik iliği kaynaklı HKHN nakli yapıldı. Hazırlama rejiminde siklofosfamid (200 mg/kg/total) ve ATG Fresenius (35 mg/kg/total) kullanıldı. GVHD profilaksisi amacı ile siklosporin ve metotreksat verildi. Ayrıca hastaya, -1.günde, engraftmanın desteklenmesi ve GVHD profilaksisi amacıyla ve psöriazisde de etkinliğinin bulunduğunu bildirilen çalışmalar olması nedeniyle, gerekli izinler alınarak  $2 \times 10^6$ /kg umbilical kord kaynaklı mezenkimal kök hücre uygulandı. Hastada posttransplant 7.günde, dermatolojik lezyonlar tamamen düzeldi (Resim 3). +15.günde myeloid, +22.günde trombosit engraftmanı olan hasta posttransplant 42.günde taburcu edildi. Halen posttransplant 7.ayda olan, %75 donör tipinde mixed kimerizm bulunan ve posttransplant 6.aydan bu yana immünsupresif tedavisiz, hematolojik ve dermatolojik olarak remisyonunda takip edilen hastada, nakil sonrasında lezyonların kaybolmasından bu yana psöriazis bulgularında hiçbir alevlenme olmamıştır.

Literatürde erişkin, malignite nedeni ile allojenik HSCT yapılan psöriazisli hastalarda da, olgumuzdaki gibi psöriazis bulgularının gerilediği bildirilmektedir. Muhtemelen psöriazise sebep olan oto-reaktif, T-hücrelerinin nakil aracılığı ile ortadan kalkmasının, allojenik HSCT'nin sedef hastalığına remisyon sağlanmasından önce gelen nedeni olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, mixed kimerizme rağmen psöriazis alevlenmesi olmayan vaka sunumumuz ve literatür taramamız, düşük yoğunluklu hazırlama rejimleri ile yapılacak allojenik HSCT'nin, diğer tedavilere yanıt vermeyen ilerlemiş sedef hastalığı olan hastalar için gelecekte bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Bu nakillerde mezenkimal kök hücre tedavisi kullanımının daha ileri değerlendirilmesi gerekmektedir.

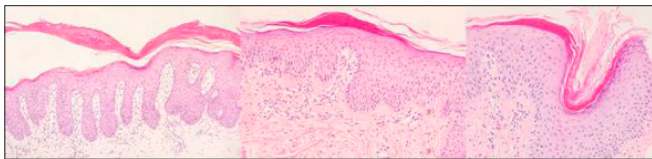
**Anahtar Kelimeler:** Aplastik Anemi, otoimmün, kemik iliği nakli, pediatrik, psöriazis

#### Kaynaklar

- Yokota A, Hukazawa M, Nakaseko C, Ishii A, Ikegami T, Kogure K, et al. Resolution of psoriasis vulgaris following allogeneic bone marrow transplantation for aplastic anemia. The Japanese journal of clinical hematology. 1996;37(1):35-9.
- Eedy D, Burrows D, Bridges J, Jones F. Clearance of severe psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. BMJ: British Medical Journal. 1990;300(6729):908.
- Chao, YH., Tsai, C., Peng, CT. et al. Cotransplantation of umbilical cord MSCs to enhance engraftment of hematopoietic stem cells in patients with severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 46, 1391–1392 (2011).
- Ciurea, S.O., Hansrivijit, P., Ciurea, A.M., Hymes, S., Chen, J., Rondon, G., Hosing, C., Popat, U. and Champlin, R.E. (2019), Curative potential of hematopoietic stem cell transplantation for advanced psoriasis. Am J Hematol, 94: E176-E180.
- Chakrabarti, Suparno; Handa, Sunil K.; Bryon, Rachel J.; Griffiths, Mike J.; Milligan, Donald W. Will mixed chimerism cure autoimmune diseases after a nonmyeloablative stem cell transplant? Transplantation: July 27th, 2001 - Volume 72 - Issue 2 - p 340-342



Resim 1. Olgunun nakil öncesi cilt bulguları



Resim 2. Olgunun nakil öncesi cilt biyopsisi histopatolojik bulguları



Resim 3. Olgunun nakil sonrası psöriazis bulgularının tamamen düzeldiği görülmektedir

**Notlar:** Tüm tedavilere cevapsız seyreden psöriazis vakalarına alternatif bir tedavi yaklaşımı açısından literatüre çok önemli bir katkı sunacağını düşündüğümüz olgumuzu değerli kurul üyeleri kabul eder ve uygun görülürse sözel sunmaktan onur duyarız.

#### ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-03

Referans Numarası: 20

### KEMİK İLİĞİ NAKLİ ALICISINDA AMLODİPİNE BAĞLI PLATELET DİSFONKSİYONU

Salih Gözmen<sup>1</sup>, Şükran Keskin Gözmen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Ütf Çocuk Hematoloji Bd Ve Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Merkezi

<sup>2</sup>Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Nefroloji Bd

Hipertansiyon (HTN), pediatrik hematopoietik kök hücre transplantasyonunun bilinen bir komplikasyonudur. Pediyatrik KİT hastalarında kontrolsüz HTN, uzun vadeli böbrek ve kardiyak sonuçları etkileyen, yaşamı tehdit eden önemli komplikasyonlara yol açabilir. KİT hastalarında pediatrik yaş grubunda en çok kullanılan birinci basamak anti-hipertansif ilaçlar furosemid, enalapril, nifedipin veya amlodipindir. Bu ilaçların kullanımı HTN'nin olumsuz etkilerini ortadan kaldırırken bazen yan etkiler görülebilmektedir. Burada, nakil sonrası dönemde HTN için kullanılan amlodipine bağlı advers olay yaşayan bir pediyatrik HSCT hastasını sunulmuştur.

**Vaka Tanımı:** Relaps akut lenfoid lösemi nedeniyle post transplant siklofosfamid ile haploidentik bir donörden KİT yapılan 7 yaşında erkek hasta. Kondisyon rejimi olarak TBI + fludarabin kullanıldı. Erken KİT döneminde akut GVHD, sepsis, veno-oklüzif hastalık veya enfeksiyon gibi kayda değer bir olay yaşanmadı. +19. günde nötrofil ve +26. günde trombosit engraftmanı oldu.

Trombosit sayısı +32. günde 100000 / mm<sup>3</sup>'ü geçti. Periferik yaymadaki trombosit miktarı da bunu doğruladı. Bir gündür devam eden hipertansif değerler nedeniyle amlodipin tedavisine +36. günde başlandı (günde bir kez 0.1 mg / kg / doz klinik yanıtı göre 0.2 mg / kg / doza titre edildi). +41 gününde ekstremitelerinde peteşi saptandı. Mukozal kanama olmadı. Aynı gün trombosit sayısı 132000 / mm<sup>3</sup>, periferik yayma bu sayı ile uyumluydu. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanı normaldi. Hastanın kanama süresi uzundu ve PFA-100 (kolajen / ADP için > 250 saniye; kolajen / Epinefrin için > 300 saniye) anormaldi. Ertesi gün peteşiler tüm vücuda yayıldı. O sırada hasta, sülfametoksazol-trimetoprim, flukonazol ve asiklovir kullanmaktaydı. Oral takrolimus kan seviyesi normal sınırlardaydı. Hemoglobini 10,3 g / dl idi ve bir hafta boyunca aspirin veya nonsteroid antiinflatuar ilaç gibi anti-platelet ilaçları kullanmamıştı. Hasta ağızdan besleniyordu ve GVHD'ye dair herhangi bir bulgusu yoktu.

Klinik tablodan amlodipinin sorumlu olduğundan şüphelenildi. Hastanın amlodipin tedavisi kesildi. Peteşi, amlodipin kesildikten sonraki üçüncü günde kayboldu. Beşinci günde, PFA-100 hala anormaldi. Sekizinci günde peteşi tamamen yoktu ve PFA-100 normal sınırlar içinde bulundu.

**Tartışma:** Amlodipin, kalsiyum iyonunun hücreye girmesini engelleyen ve kan basıncını azaltarak vasküler düz kas üzerinde etkili olan bir anti-hipertansif ilaçtır. Periferik ödem, amlodipinin en sık görülen yan etkisidir.

Kalsiyum kanal blokerlerinin, yaklaşık 30 yıl önce kalsiyumun aracılık ettiği trombosit reaksiyonlarının inhibisyonu yoluyla bir antiplatelet etki gösterdiği varsayılmıştır. In vitro çalışmalar, üç farklı farmakolojik sınıftaki

kalsiyum kanal blokerlerinin, çeşitli agregasyon ajanlarının neden olduğu trombosit agregasyonunu azalttığını doğrulamıştır. Bir çalışmada, trombosit agregasyonu üzerindeki amlodipinin olumsuz etkisi de tanımlanmıştır.

Hastamızdaki peteşiler primer hemostatik defekti göstermekteydi. PFA-100 testinde uzamış süre, amlodipin kesildikten sonraki ilk hafta içinde hastanın şikayetlerinin tamamen ortadan kalkması ve PFA-100 testinin normal sınırlara dönmesi hastamızda amlodipine bağlı trombosit disfonksiyonu olduğunu gösterdi. KİT ile ilişkili HTN yaygın bir durum olduğundan ve amlodipin HTN için yaygın olarak kullanılan bir ilaç olduğundan, trombosit fonksiyonlarının bozulması gibi nadir yan etkiler akıldan tutulmalıdır. Amlodipin kullanılırken, özellikle trombosit sayısının düşük olduğu engraftman öncesi dönemde hastaların kanama bulguları dikkatle izlenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** KİT, hipertansiyon, amlodipin, çocuk

#### Kaynaklar

Ono H, Kimura N. Effect of calcium antagonistic vasodilators diltiazem, nifedipine, perhexiline and verapamil on platelet aggregation in vitro. *Drug Res* 1981;31:1131-1134.

Ikeda Y, Kikuchi M, Toyama K, et al. Inhibition of human platelet functions by verapamil. *Thromb Haemost.* 1981;45:158-161.

Hernandez R, Cavajal AR, Armas de Fernandez MJ, et al. Amlodipine in hypertension: Its effects on platelet aggregation and dynamic exercise. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1991;17: 25-27.

### ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

#### P-04 Referans Numarası: 21

#### KEMİK İLİĞİ ALICISINDA COVID-19 TARAFINDAN TETİKLENEN AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

Salih Gözmen<sup>1</sup>, İlker Devrim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zmir Katip Çelebi Ütf Çocuk Hematoloji Bd; Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Merkezi

<sup>2</sup>Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bd

**Giriş:** COVID-19'un hematopoietik kök hücre nakli (KİT) hastaları üzerindeki etkisine ilişkin veriler azdır. Burada, hematopoietik kök hücre transplantasyonundan sonra COVID-19 teşhisi konan ve COVID-19 tarafından tetiklenen graft-versus-host hastalığı (GVHH) olan bir ergen hastayı sunuyoruz.

**Vaka:** KML nedeniyle kardeş donörden KİT uygulanan 17 yaşında erkek çocuk. +17. günde nötrofil ve +23. gün trombosit engraftmanı oldu. GVHH olmadığı için siklosporin azaltıldı ve +65. günde kesildi. +94. günde annesi COVID-19 tanısı aldı. Üç gün sonra hasta, günde üç ila beş kez kansız bol miktarda sulu ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma ve iştahsızlıktan şikayet etmeye başladı. Bir gün sonra, ense, kulaklar, omuzlar, ellerin avuç içi ve ayak tabanlarını içeren makülopapüler bir döküntü ortaya çıktı. Ateş veya solunum bulgusu yoktu. COVID-PCR testi pozitif. Başka hiçbir viral reaktivasyon veya enfeksiyon yoktu. Siklosporinin kesilmesinin üzerinden bir ay geçmişti. Empirik olarak diyare için metronidazol ve COVID-19 için favipiravir başlatıldı. GVHH tanısıyla hastaya siklosporin IV ve steroid 2 mg/kg başlandı. COVID tanısı nedeniyle gastrointestinal sistemin endoskopik değerlendirmesi yapılmadı. Steroid ve siklosporine başladıktan sonra 5. günde klinik tablo düzeldi. İştahsızlık, gıda intoleransı, mide bulantısı ve kusma gerilemişti. Tedaviye non-absorbabl budesonid ve mikofenolat mofetil PO eklendi. 14. günde vücut alanının % 25'inden az kızarıklık, günde 2 ila 4 kez ishali vardı. COVID-19 PCR testi hala pozitif. Sonraki dönemde steroid dozunu azalttık. 29. günde, ilk pozitif testten 24 saat sonra alınan örneklerinde COVID-19 PCR testi negatif. IgG antikor, COVID-19 PCR pozitifliğinden sonraki 35. günde hala negatif.

**Tartışma:** Akut GVHH'nin patofizyolojisine birçok faktör katkıda bulunur. Akut GVHH'nda bir tetik çekildiğinde, adaptif bağışıklık sisteminin T ve B lenfositleri ile işbirliği içinde doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aracılık ettiği inflamasyon başlar. Makrofajlar, nötrofiller ve dendritik hücreler buna aracılık eder. Patogen tanımayaya dahil olan Toll like reseptörler (TLR'ler) aracılığıyla oluşan yanıt, IFN, TNF ve IL üretimini indükler. IFN alfa, Th1 e gidişatı yönlendirir ve IFN gama üretimi ile sonuçlanır ve birlikte, Th1 hücrelerini iltihap bölgelerine alan ve konakçı antijenlerin işlenmesini ve

sunumunu geliştiren kemokinleri indükler. Bu etkileşimler, TLR'lerin, akut GVHH'nin patogeneze katkıda bulunan önemli faktörler olduğunu göstermektedir. Donör tipi, hücre kaynağı, cinsiyet uyumsuzluğu ve enfeksiyon geçmişi (örn., CMV, EBV) gibi çeşitli klinik değişkenler GVHH'nin gelişimi ile ilişkilidir. EBV ve CMV gibi, viral aracılı TLR4 aktivasyonunu tetikleme potansiyeli olan durumlar GVHH'ni tetikleyebilir. COVID-19 da TLR yolağını kullandığından GVHH için tetikleyici olabilir. COVID'in patofizyolojisine atıfta bulunan çalışmalarda, TLR'lerin, COVID ilişkili sitokin fırtınasına yol açan artmış immünolojik konak tepkisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. SARSCoV-2 spike proteini ile TLR'ler arasında güçlü bir etkileşim olduğu gösterilmiştir. TLR4 yolunun ürünleri olan IL-6 ve TNF alfa gibi pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı ekspresyonu, akut GVHH için tetikleyici olarak kritik bir rol oynayabilir. Bu, COVID-19 ve GVHH'daki dengesiz bağışıklık tepkisi arasındaki bağlantı olabilir. Sonuç olarak, bu hastada, hastanın kliniğinde GVHH tanısı histolojik olarak kanıtlanmamış olmasına rağmen, bu klinik tabloyu açıklayacak başka bir durumun olmaması ve GVHH tedavisine iyi yanıt verilmesi, GVHH gelişiminde tetikleyici faktör olabileceğine işaret etmektedir. Bu nedenle, COVID-19'un çocuklarda ve özellikle KİT olan hastalarda bildirildiği kadar masum olmayabileceği ve kemik iliği nakli alıcılarında klasik bulgular dışındaki belirtilerle ilerleyebileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** çocuk, KİT, COVID-19, GVHH, TLR

### ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

#### P-05

#### Referans Numarası: 22

#### DİRENÇLİ GVHH İBRUTİNİB/RUKSOLİTİNİB DEĞİŞİMLERİ YAPILARAK AŞILABİLİR Mİ?

Mustafa Merter<sup>1</sup>, Ayşe Uysal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Graft versus host hastalığı (GVHH) patogenezinde T hücre ve B hücre reseptör aktivasyonunda JAK-STAT yolağı ve Bruton tirozin kinaz (BTK)'nin öneminin ortaya çıkması ile bu yolakların inhibisyonu tedavide hedef haline gelmiştir. Biz de bu çalışmamızda GVHH' de BTK inhibitörü ve JAK inhibitörlerinin yetersiz kaldığı durumlarda birbirleri ile değişimlerinin yapılarak etkinliklerinin tekrar oluştuğunu göstermeyi amaçladık.

**Metod:** GVHH gelişmiş ve steroid intoleran/yanıtız olan 4 olguda ibrutinib ve rüksolitinib tedavisinin değişimi yapılarak başarılı sonuçları sunulmuştur. Donör tipi, uyum durumu, hazırlık rejimleri, GVHH profilaksisi, kök hücre kaynağı, verilen hücre miktarı tablo' da verilmiştir.

#### Bulgular

**Olgu 1:** Yirmi yedi yaş kadın hasta, Ocak 2018' de KML tanısı alan hastada imatinib 1x400 mg tedavisi altında iken Ocak 2019' da pansitopeni saptanması ile yapılan değerlendirmesinde blastik faz KML saptandı. Mart 2019' da allojeneik kök hücre nakli (AKHN) yapıldı. Takipte + 80. günde grade 3 GIS GVHH gelişti. Steroid dirençli olması üzerine rüksolitinib başlandı. Tam yanıt elde edilen hastanın takibinde tedavisinin 6. ayında hastada bronşiolitis obliterans (BOP) gelişti. Rüksolitinib kesilip fotoferez, metilprednizolon 1mg/kg/gün ve mikofenolat mofetil (MMF) 2x500 mg başlandı. Fotoferezin 3. haftasında yanıt olmaması üzerine ibrutinib 1x420 mg başlandı. İbrutinib tedavisi sonrası BOP kliniği geriledi ve tama yakın yanıt alındı. Takipte KCFT artışı olan hastanın mevcut tedavileri kesildi ancak KCFT daha da progrese oldu. Karaciğer GVHD olarak değerlendirildi ve rüksolitinib 2x10 mg tekrar başlandı. Rüksolitinib tedavisinin 10. ayında olan hasta halen tama yakın yanıtla tedavisine devam etmektedir.

**Olgu 2:** Yirmi bir yaş erkek hasta, kronik myelomonositer lösemi tip 2 tanısı ile Ağustos 2019' da AKHN yapıldı. İmmünyüpresif kesildikten 6 hafta sonra, nakil sonrası 7. ayda ağız kuruluğu ve KCFT artışı olan hastada kronik GVHH hastalığı düşünüldü. Metilprednizolon 1mg/kg/gün ve MMF 2x500 mg başlandı. Steroid yan etkisi gelişmesi üzerine kesildi ve tekrar KCFT artışı oldu bunun üzerine fotoferez başlandı. Altıncı seans sonunda fotoferez yanıtı olmayan hastaya rüksolitinib 2x10 mg başlandı. Rüksolitinib tedavisi ile pansitopeni gelişmesi üzerine ibrutinib 1x420 mg/gün başlandı ve takipte KCFT değerleri geriledi. Tedavinin 5. ayında tedavisi devam etmektedir.



**Olgu 3:** Otuz yaş kadın hasta, ALL tanısı ile Şubat 2015' te AKHN yapıldı. Kronik GIS ve cilt GVHH gelişen hastaya steroid ve fotoferez yanıtı olmadığı üzerine ibrutinib 1x420mg/gün başlandı. İki yıl ibrutinib kullanan hastanın cilt tutulumunun progrese olması ve yutma güçlüğü gelişmesi üzerine ibrutinib kesilerek ruksolitinin 2x20 mg dozunda başlandı. Ruksolitinin tedavisinin 1. ayından itibaren yutma güçlüğü ve cilt bulgularında gerileme oldu. Ruksolitinin 5. ayında kısmi yanıtı olarak devam etmektedir.

**Olgu 4:** Altmış yaş erkek hasta, AML tanısı ile Ekim 2017' de AKHN yapıldı. Nakil sonrası 12. ayda kronik cilt GVHH gelişti. Hastaya metilprednizolon 1mg/kg/gün başlandı, yanıt alınmaması üzerine fotoferez ve MMF tedavisine geçildi. Fotoferez ile progrese olması üzerine ibrutinib 1x420 mg/gün dozunda başlandı. İbrutinib ile kısmi yanıt sağlandı. Tedavisinin 5. ayında tekrar progresyon olması üzerine kesilerek ruksolitinin 2x20 mg dozunda başlandı ve cilt bulguları tam olarak geriledi. Tedavi 17. ayında devam etmektedir.

**Sonuç:** JAK1/2 inhibitörü olan ruksolitinin ve irreversible BTK inhibitörü olan ibrutinib steroid direnci ya da intoleransı sonrası günümüzde tercih edilen tedavi yaklaşımlarıdır. Ancak bu ajanlar ile de yanıt kaybı veya direnç oluşmaktadır. Bu yanıtızsızlık durumlarında değişim tedavileri ile yanıt durumunun tekrar iyileşebileceğini bu küçük vaka serisi ile sunduk.

**Anahtar kelimeler:** graft versus host hastalığı, ibrutinib, ruksolitinin

#### Kaynaklar

1. Badri Modi, Michael Hernandez-Henderson, Dongyun Yang et al. Ruxolitinib as Salvage Therapy for Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 265-269
2. Haris Ali, Amandeep Salhotra, Badri Modi et al. Ruxolitinib for the treatment of graft-versus-host disease. Expert Rev Clin Immunol. 2020 Apr;16(4):347-359
3. Samantha M. Jaglowski, Bruce R. Blazar. How ibrutinib, a B-cell malignancy drug, became an FDA-approved second-line therapy for steroid-resistant chronic GVHD. Blood Adv. 2018 Aug 14;2(15):2012-2019.
4. Vignesh Ramachandran, Sree S. Kolli, Lindsay C. Strowd. Review of Graft-Versus-Host Disease. Dermatol Clin. 2019 Oct;37(4):569-582.

**Tablo 1.** Hastaların nakil özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Donör (HLA uyum oranı)	Akraba (10/10)	Akraba (10/10)	Akraba (10/10)	Akraba (10/10)
Hazırlık rejimi	Busulfan, Siklofosfamid	Siklofosfamid, Busulfan	Siklofosfamid, Total vücut ışınlaması	Busulfan, Siklofosfamid
GVHH profilaksisi	Metotreksat, Siklosporin	Metotreksat, Siklosporin	Metotreksat, Siklosporin	Metotreksat, Siklosporin
Kök hücre kaynağı	Periferik kan	Periferik kan	Periferik kan	Periferik kan

#### Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

### P-06 Referans Numarası: 28

#### KEMİK İLİĞİ NAKLİNDEN SONRA SKUAMÖZ HÜCRELİ KANSER GELİŞEN FANKONİ APLASTİK ANEMİLİ OLGU

Ayşenur Bahadır<sup>1</sup>, Osman Bahadır<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, Trabzon

<sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Trabzon

**Giriş:** Fankoni anemisi (FA) kalıtsal DNA tamir bozukluğu olup, konjenital anomaliler, kemik iliği yetmezliğine kadar giden progresif sitopeniler, hematolojik ve solid malignansiler görülebilir. Hastalığın sıklığı dünyada milyonda 1-5, taşıyıcı sıklığı ise %0.3-1 olarak bildirilmektedir. Hastalıkta ilerleyici aplastik anemi 6-8 yaşında başlar. Bu hastalarda kanser gelişim riski yüksektir. Hastaların tam tedavisi hematopoetik kök hücre nakli ile yapılır. Biz burada yaklaşık 14 yıl önce allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan FA'li hastada ağız içinde skuamöz hücreli kanser gelişimini rapor ettik.

**Olgu:** Sekiz yaşında FA tanısı koyulan hastaya tanıdan iki yıl sonra, 10 yaşında tam uyumlu kardeşinden allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış. Nakilden sonra ek şikayeti olmayan hasta beş yıl kontrollerine düzenli devam etmiş. Hastanın bir yıl önce arka dişinde kırılma olmuş. Takibinde bu bölgede kızarıklık ve enflamasyon gelişmiş. Antibiyotik tedavisi almış. Diş bölümü tarafından yaklaşık bir yıldır izlenen hastanın ağız içindeki lezyonunda artma olması üzerine o bölgeden biyopsi alınmış, displazik hücreler görülmesi üzerine kulak burun boğaz (KBB) bölümüne yönlendirilmiş. Hastanın KBB bölümünde yapılan değerlendirilmesinde sol yanak iç kısmında 2x3 cm boyutunda ülser alan ve sol çene altında sert fiske 4 cm boyutunda kitle görüldü (Resim 1). Boyun bilgisayarlı tomografisinde sol submandibuler bez lokalizasyonunda 45x38 mm boyutunda kitle izlendi. Hastanın kitlesinden alınan biyopsi sonucu keratinize skuamöz hücreli karsinom olarak rapor edildi. Hastaya radikal boyun diseksiyonu yapılarak kitle total çıkarıldı.

**Tartışma:** Genel popülasyona göre FA'li hastalarda malignensi riski belirgin yüksektir. En sık aeroözefajial ve/veya anogenital traktta skuamöz hücreli karsinom, myelodisplastik sendrom ve akut myeloid lösemi görülür. FA'li hastalarda 1972-2009 yılları arasında allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış 795 hastanın değerlendirilmesinde kanser gelişimi allojenik hematopoetik kök hücre sonrası uzun dönem survival üzerinde majör etkili bulunmuş, kronik graft versus host hastalığı (GVHD) hikayesi malignensi gelişimi için risk faktörü olarak gösterilmiş. Bunun tersine olarak ise yapılan başka bir çalışmada transplant yapılan ve yapılmayan FA'li hastalar arasında solid tümör gelişim riski açısından fark bulunmamış. FA'li hastalarda kanser riski 30 yaş ve üzerinde artmaktadır. Bu çalışmaların sonucuna göre, Allojenik hematopoetik kök hücre nakli kanser gelişim riskini artırabilir, transplant sonrası GVHD gelişimi de kansere sebep olabilmektedir. Donör kaynağı ve kondisyon rejimi risk faktörü olarak gösterilmemiştir. Bizim hastamızın GVHD hikayesi yoktu. Son bir yıldır ağız içinde diş kırılmasına bağlı olan travması mevcuttu. Hastanın allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılmış FA'si olmasına ek olarak ağız içindeki travmanın kanser gelişimine artırıcı etki yapabildiğini düşündük. FA'li hastaların kanser gelişim riskinin yüksek olması nedeni ile düzenli aralıklarla takip edilmesi ve bu konuda hastaların bilgilendirilmesinin erken tanıda önemli olabileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Fankoni anemisi, allojenik nakil, skuamöz hücreli kanser

#### Kaynaklar

1. Apak H. Fanconi Aplastic Anemia. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2009;5(1):28-35.
2. Ebens CE, MacMillan ML, Wagner JE. Hematopoietic cell transplantation in Fanconi anemia: current evidence, challenges and recommendations. Expert Rev Hematol, 2017 Jan;10(1):81-97.



**Resim 1:** Ağız içinde ülser alan

## ■ Aplastik Anemi

P-07

Referans Numarası: 29

## SİNGENEİK NAKİL YAPILAN AĞIR APLASTİK ANEMİ OLGUSU

İbrahim Ethem Pınar<sup>1</sup>, Fahir Özkalemkaş<sup>1</sup>, Vildan Özkocaman<sup>1</sup><sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Aplastik anemi (AA), tedavisi son yıllarda büyük ölçüde iyileşen, nadir görülen ve yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. AA için mevcut tedavi standartları, hastalığın şiddetine, hastanın yaşına ve donör mevcudiyetine bağlı olarak immüno-supresif tedavi ve allojenik transplant içerir. Şiddetli aplastik anemisi (SAA) olan hastalar için singeneik kemik iliği transplantasyonu nadirdir. Singeneik nakil, tedaviye bağlı mortaliteyi önemli ölçüde azaltarak nadir bir tedavi fırsatı sunar.

Burada; SAA tanısı alan ve singeneik nakil ile tedavi edilen bir olgu sunulmuştur.

**Olgu:** Komorbiditesi olmayan 26 yaşında kadın hasta, baş dönmesi, burun ve diş eti kanaması ile başvurdu. Fizik muayenesinde lenfadenopati ve organomegali saptanmadı. Tetkiklerinde wbc: 1790/mm<sup>3</sup>, neu: 339/mm<sup>3</sup>, hb: 10,9 g/dL, plt: 49800/mm<sup>3</sup>, retikülosit: %2,5, vitamin b12: 271 ng/L, folik asit: 5,7 µg/L, ferritin: 168 µg/L, fibrinojen: 226 mg/dL, total bilirubin: 0,9 mg/dl idi. Karaciğer fonksiyon testlerinde ve viral hepatit serolojisinde özellik saptanmadı. ANA: negatif ve Parvovirus IgM: pozitif saptandı. Periferik yaymasında mutlak trombositopeni dışında özellik yoktu. Kanama nedeniyle ara ara trombosit süspansiyonu ihtiyacı mevcuttu. Kemik iliği biyopsisi; %90 yağ oranı ve blast artışı olmayan hiposellüler kemik iliği olarak raporlandı.

Nakil konseyinde değerlendirilen hasta için SAA tanısı ile singeneik kardeşinden allojenik kemik iliği nakli kararı alındı.

Vericiye 5 µg/kg/12 saat dozunda 10 doz filgrastim uygulanarak periferik kandan aferez ile 5,4x10<sup>6</sup>/kg kök hücre toplandı. Hastaya Fludara-Cy-ATG rejimi ile Allojenik kemik iliği nakli yapıldı. +13. günde trombosit engraftmanı ve +15. günde nötrofil engraftmanı gerçekleşti. Nakil süreci ciddi bir komplikasyon olmadan atlatıldı.

Graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi için standart Metotreksat ve siklosporin A kullanan hasta +53. günden itibaren takiplerini aksattı. +5. ayda kontrol için yeniden polikliniğe başvuran hastanın siklosporin A tedavisini yaklaşık 2 aydır almadığı ve 11 haftalık gebe olduğu öğrenildi. Muayenesinde GVHD lehine bulgu yoktu. Hemogram ve biyokimya tetkikleri normaldi. Hastanın immüno-supresyonu kesilerek takibe alındı. Gebelik süreci demir replasmanı ve gebeliğe sekonder ilımlı trombositopeni dışında komplikasyonsuz atlatıldı. Hasta 40 haftalık gebelik sonrası normal vajinal doğum ile sağlıklı çocuk sahibi olmuştur.

**Sonuç ve Tartışma:** SAA tedavisi olarak yapılan singeneik nakilde hazırlık rejimi ve GVHD profilaksisi gerekliliği tartışmalıdır. Biz olgumuzda singeneik nakil olmasına rağmen standart yaklaşımı uyguladık. Ancak hastanın immüno-supresyon tedavisini kendisinin kısa sürede kemesi ve ardından gebe kalması nedeniyle yeniden başlamamayı uygun bulduk. Ayrıca naklin +3. ayında gebe kalması ve +12. ayda komplikasyonsuz normal doğum yapması da bildirilmeye değer bulunmuştur.

Singeneik transplant, mükemmel uzun vadeli sağkalım ve düşük transplant ile ilişkili mortalite nedeniyle AA'da nadir fakat değerli bir tedavi fırsatıdır. Dahası, bu nadir hastalık hakkında daha fazla bilgi edinmek için eşsiz bir fırsat sağlar.

**Anahtar kelimeler:** Aplastik Anemi, Singeneik Transplantasyon

## ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-08

Referans Numarası: 31

## ALLOJENEİK NAKİL SONRASI GECİKMİŞ ERİTROSİT ENGRAFTMANI TEDAVİSİ İÇİN DARATUMUMAB

Berrin Balık Aydın<sup>1</sup>, Yaşa Gül Mutlu<sup>1</sup>, Ömür Gökmen Sevindik<sup>1</sup><sup>1</sup>İstanbul Medipol Üniversitesi, Hematoloji B.d.

**Giriş:** Allojenik kök hücre nakillerinin % 25 ila 50'sinde, HLA eş allojenik kök hücre donörleri, alıcıyla bir dereceye kadar ABO kan grubu uyumsuzluğuna sahiptir.(1) ABO uyumsuzluğu, donör eritrositlerine yönelik alıcı antikorlarının neden olduğu majör ABO uyumsuzluğu veya alıcı eritrositlerine yönelik donör antikorlarının pasif transferine bağlı minör ABO uyumsuzluğu olarak sınıflandırılır. Donör eritrositlerine yönelik kalıcı alıcı antikorlarının neden olduğu ABO uyumsuzluğunun bir sonucu, eritrosit engraftmanını birkaç ay geciktirebilmektedir.(2) Daratumumab, plazma hücrelerinde yüksek seviyelerde eksprese edilen, etki mekanizmaları, kompleman bağımlı sitotoksite, antikora bağımlı hücre sitotoksite, antikora bağımlı hücre fagositoz ve apoptotik sinyalleme içeren CD38'e yönelik bir insan IgG1κ monoklonal antikorudur. (3) Biz burada daratumumab ile CD20-negatif ancak CD38-pozitif plazma hücrelerini doğrudan hedeflemenin eritrositlere karşı antikor üretimini azaltacağını ve eritrosit sayısının normale döneceğini varsaydık. Daratumumabın, nakil sonrası gecikmiş eritrosit engraftmanı için diğer tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen transfüzyon bağımlı bir hastada kullanımını sunduk.

**Olgu:** 44 yaşında erkek hasta halsizlik şikayeti olması üzerine başvurduğu dış merkezde yapılan tam kan sayımında bisitopeni olması üzerine hastanemize yönlendirilmiş. Özgeçmişinde komorbiditesi ve bilinen ilaç alerjisi yoktu. 5 yıl önce varikozel nedeniyle operasyon öyküsü ve soygeçmişinde annede meme kanseri mevcuttu. Hemogramında lökosit 36.690, hemoglobin 8,4 mg/dl, trombosit 74000, nötrofil 1210 idi. Kemik iliği biyopsisi; blast oranı %90, aml ile uyumlu olarak sonuçlandı. Kromozom analizi, fish ve myeloid ngs çalışıldı. Del 3q21 ve cebpa geninde heterozigot mutasyon saptandı. Hastaya 3+7 indüksiyon kemoterapisi başlandı. Kontrol kemik iliği biyopsisi; blast oranı %2-3 ve remisyon ile uyumlu olarak sonuçlandı. Myeloid ngs normal olarak sonuçlandı. Ardından 2 kür IDAC konsolidasyon kemoterapisi alan hastaya kız kardeşinden akhn planlandı. Hasta 0 rh +, kardeşi A rh + kan grubuna sahipti. Hazırlama rejimi busulfan 4x60mg.iv-7-6-5-4.gün, endoxan 4800 mg, mesna 6 x2400 mg.iv-3-2.gün, atg 400 mg.iv-3-2-1.gün olarak verildi. Hastaya 7.5 x 10<sup>6</sup> cd 34 + periferik kök hücre verildi. Hastanın akhn sonrası anemisinin devam etmesi ve sıkça es replasmanı gerektirmesi nedeniyle hastaya kemik iliği biopsisi yapıldı. Kemik iliği biyopsisi; selülarite %70, myeloid/eritroid oranı 3-4/1, granülositer seride hafif hiperplazi, eritroid seride kesintisiz hematopoiez, hafif displazi, blast oranı %2 olup remisyonla uyumlu idi. Engraftman yetmezliği, kemik iliği gvhd, şiddetli displazi bulgusu yoktu. Kimerizm %99 olarak sonuçlandı. Hemogramda lökosit 2580, hemoglobin 6,1 g/dl, hematokrit 16,4, nötrofil 1650, trombosit 135000 idi. Demir, b12 ve folik asit düzeyleri, ferritin normal/ normalin üst sınırında, demir bağlama kapasitesi düşüktü. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. LDH :281 ve indirekt bilirubin normaldi. ABO uyumsuzluğuna bağlı hemoliz dışlandı. Retikülosit % 0,34 idi. Parvovirus b19, cmv dna, direk/indirek coombsları negatif idi. Steroid ve eritropoetin tedavilerine cevap alınmayan hastaya haftalık darzalex 1200 mg başlandı. Bu arada hasta transfüzyondan bağımsız hale geldi. 6 haftalık daratumumab tedavisi sonrası 1. ayda hemoglobin 13,3 g/dl ye yükseldi. Naklin 5. ayında lökosit 4110, hemoglobin 13,3 g/dl, hematokrit 37,5, trombosit 171000 ve nötrofil 2180 idi.

**Sonuç:** Transplantasyon sonrası gecikmiş eritrosit engraftmanı, ABO uyumsuz allojenik kök hücre transplantasyonundan sonra gelişen bir komplikasyon olup tedaviye refrakter olan bu hastadaki sonuçlar, rezidüel alıcı plazma hücrelerinin daratumumab gibi bir anti-CD38 ajan ile doğrudan hedeflenmesinin, standart tedaviler yanıt vermeyen hastalarda dikkate alınması gereken geçerli bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** daratumumab, ABO uyumsuz allojenik kök hücre nakli, eritrosit engraftmanı



**Kaynaklar**

1. Rowley SD, Donato ML, Bhattacharyya P. Kırmızı kan hücresi ile uyumsuz allojenik hematopoietik progenitor hücre transplantasyonu. *Kemik İliği Nakli* 2011 ; 46: 1167 - 1185.
2. Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD'si, Savani BN. ABO ile uyumsuz allojenik kök hücre transplantasyonu için klinik rehber. *Biol Kan İliği Nakli* 2013 ; 19: 1152 - 1158.
3. De Weers M, Tai YT, Van der Veer MS, ve ark. Yeni bir terapötik insan CD38 monoklonal antikor olan Daratumumab, multipl miyelom ve diğer hematolojik tümörlerin öldürülmesine neden olur. *J Immunol* 2011 ; 186: 1840 - 1848.

**Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi****P-09 Referans Numarası: 32****ALLOGENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI VENO-OKLÜZİF HASTALIK: OLGU SUNUMU**

Ayşenur Üçeriz<sup>1</sup>, Ayşe Kobak<sup>2</sup>, Rukiye Pınar Bölüktaş<sup>3</sup>, Tarkan Onur Tiryaki<sup>2</sup>, İpek Yönel Hindilerden<sup>2</sup>, Meliha Nalçacı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İç Hastalıkları Hemşireliği Tezli Yüksek Lisans Programı, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bilim Dalı*

<sup>2</sup>*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bilim Dalı*

<sup>3</sup>*İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü*

**Giriş:** Hepatik veno-oklüzif hastalık (VOH), hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrasında görülebilen mortal olabilen bir komplikasyondur. VOH gelişme riski kullanılan immünosupresif tedavi seçeneklerine, nakil öncesi karaciğer disfonksiyonuna (aşırı demir yükü, karaciğer fibrozisi, hepatit), karaciğeri kapsayan radyoterapi öyküsüne, hasta özelliklerine (yaş, altta yatan hastalık durumu, genetik yatkınlık) ve nakil tipine (allogeneik/otolog) göre değişebilmektedir. VOH'ın erken teşhisinin ve tedavisi öncelikli olmakla beraber kanıtlanmış tek tedavi defibrotid tedavisidir.

Bu bildiride kliniğimizde nakil sonrası erken dönemde VOH gelişen, defibrotid ve uygun/yeterli destek tedavisi ile başarılı sonuç alınan bir olgunun paylaşılması hedeflenmiştir.

**Olgu:** 66 yaşında erkek hastada 2018 yılında pansitopeni, miyalji ve kemik ağrıları ile birlikte 3 ay içinde 15 kg kilo kaybı nedeniyle yapılan kemik iliği biyopsisinde miyelofibroz ve eşlik eden sistemik mast hücre hastalığı saptanmış. Sistemik Mastositoz ile ilişkili Hematolojik Neoplazi olarak kabul edilmiş. Midostaurin ile kısmi yanıt elde edilmiş. DIPPS-plus skoru (Skor:4) yüksek olan miyelofibroz tanısı ile 54 yaşında HLA tam uyumlu multipar kız kardeşinden, treosulfan+ fludarabin içeren azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejiminin ardından Aralık 2020'de, allogeneik periferik kök hücre nakli uygulandı. Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) profilaksisinde siklosporin, kısa süreli metotreksat ve ATG-F tedavisi kullanıldı. +8.gününde BK virüs sistitine sekonder Grade II hemorajik sistit gelişti. Hemorajik sistit tedavisine yönelik yoğun hidrasyon ve diüretik tedavisi ile yanıt elde edildi. +20.günde diüretik tedavisine rağmen, diürezde azalma, iki gün içinde kilo artışı (bazal kilo 69 iken, 5 kilo artış, %7), serum total bilirubin düzeyinde progresyon (Total bilirubin:2,3 mg/dl) saptandı. Modifiye Seattle Kriterlerine göre VOH tanısı kondu (Tablo 1). Yoğun hemşirelik bakım desteği sağlandı (aldığı-çıkardığı sıvı takibi, günlük kilo takibi, vital bulguların takibi, göz ve cilt rengi takibi). Tedavide sıvı kısıtlamasının yanısıra, diüretik, human albümin ile defibrotide iv 40 mg/kg/gün tedavisi başlandı. Hastanın takipneik ve oda havasında desatüre olması nedeniyle pozitif basınçlı solunum desteği sağlandı. +31.gününde mevcut tedavi ile klinik bulgularda düzelme, laboratuvar parametrelerinde gerileme ve diürezde belirgin artış izlendi.

Tablo 1. VOD tanısında kullanılabilen Modifiye Seattle Kriterleri. Nakil sonrası ilk 20 gün içerisinde yukarıdaki kriterlerin en az 2'sinin varlığı ile tanı konulmaktadır.

**Tartışma:** HKHN sonrası gelişen VOH, spesifik ilaç tedavisinin (defibrotid) erken ve uygun dozda başlatılması, uygun destek tedavilerinin uygulanması (tuz kısıtlaması, diüretik kullanımı, analjezik tedavisi, karaciğerin toksik ajanlarından korunması, enfeksiyonların önlenmesi ve kısa dönemde tedavi edilmesi, terapötik parasentez ile asitin azaltılması), hemşirelik bakım desteğinin sağlanması (aldığı-çıkardığı sıvı takibinin yapılması, günlük kilo takibi, vital bulguların takibi, ödem, karın çevresi ölçümü, sıvı

elektrolit değişimlerinin izlenmesi, göz ve cilt rengi takibi, laboratuvar bulgularının (üre, kreatinin, bilirubin) doğru ve sürekli takibi) ile sağ kalım üzerinde olumlu etki sağlanabilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Allogeneik hematopoetik kök hücre nakli; veno-oklüzif hastalık; defibrotid; olgu sunumu; hemşirelik

**Tablo 1.** VOD tanısında kullanılabilen Modifiye Seattle Kriterleri.

1- Serum bilirubin>2mg/dl
2- Sağ üst kadranda ağrı ve Hepatomegali
3- Temel vücut ağırlığında %2'lik artış

**Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi****P-10 Referans Numarası: 44****ALLOGENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI TROMBOTİK MİKROANJİYO PATİ OLGU SUNUMU: ECULİZUMAB İLE BAŞARILI TEDAVİ**

Tarkan Onur Tiryaki<sup>1</sup>, İpek Yönel Hindilerden<sup>1</sup>, Mustafa Murat Özbalak<sup>1</sup>, Dilek Özden Özlük<sup>1</sup>, Elif Aksoy<sup>1</sup>, Sevgi Kalayoğlu Beşişik<sup>1</sup>, Meliha Nalçacı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd*

**Giriş:** Transplant ilişkili trombotik mikroanjyopati (TMA), hematopoetik kök hücre nakli sonrası erken ve/veya geç dönemde görülebilen, mortal seyredebilen endotel ilişkili bir komplikasyondur. HLA tam uyumlu olmayan donör kullanımı ve total vücut ışınlanmanın kullanıldığı miyeloablative hazırlama rejimi pretransplant risk faktörlerini oluştururken, nakil sonrası akut graft versus host hastalığı (GVHH) varlığı, GVHH profilaksisine yönelik uygulanan ilaçlar (mTor inhibitörleri), BK viremis, invaziv aspergilloz ve diffüz alveolar hemoraji nakil sonrasında risk faktörleri arasında yer almaktadır. Nakil sonrası TMA tedavisinde, immünosupresif ajanların kesilmesi, steroid, terapötik aferez, eculizumab ve ritüksimab gibi tedaviler yer almaktadır. Buna rağmen kalıcı organ disfonksiyonu veya mortaliteye neden olabilmektedir.

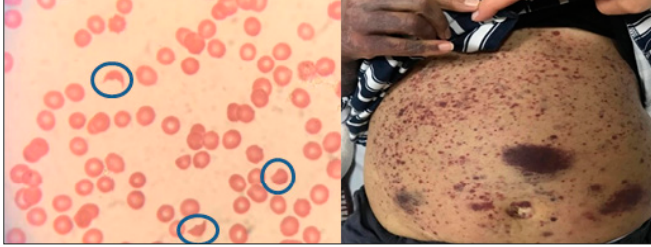
Bu bildiride allogeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) uygulanan, takiplerinde TMA gelişen ve eculizumab ile başarılı bir şekilde tedavi edilen olgunun paylaşılması hedeflenmiştir.

**Olgu:** 40 yaşında kadın hastaya Esansiyel Trombositemi sonrasında miyelofibroza dönüşüm tanısı ile (DIPPS-plus skoru Orta-2) Bu+Flu içeren azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ardından Kasım 2020'de 37 yaşında 10/10 HLA tam uyumlu unrelated erkek donörden AHKHN yapıldı. GVHH profilaksisi olarak siklosporin, kısa süreli metotreksat ve ATG-F kullanıldı. +14. günde nötrofil engraftmanı, +16. günde trombosit engraftmanı oldu. +16. günde BK virüs sistitine bağlı Grade 2 hemorajik sistit ile komplike oldu. Siprofloksasin profilaksisi ve haftada bir sidofovir tedavisi başlandı. +29. Gün CMV viremis gelişen hastanın tedavisine Foskarnet eklendi. +50. günde idrar çıkışında azalma, transfüzyona refrakter trombositopeni, anemi, LDH düzeyinde artış, kreatinin progresyonu saptandı. Serum haptoglobin<10, direkt coombs (-) saptandı. Periferik yaymada her alanda 3-4 adet şistosit görüldü (Şekil 1a). Ciltte yaygın peteşiyel, purpurik ve ekimotik alanlar saptandı (Şekil 1b). ADAMTS13 düzeyi ve aktivitesi normal saptandı. Steroid tedavisi ile birlikte aralıklı hemodiyafiltrasyon programına alındı. Siklosporin tedavisinin azaltılarak kesilmesi ve endikasyon dışı başvuru ile 4 hafta üst üste 900 mg ardından 2 haftada bir 1200 mg eculizumab tedavisi başlanması planlandı. Eculizumab tedavisinin 3. haftasında renal fonksiyonda düzelme, hemoliz değerlerinde gerileme izlendi. Tedavinin 5. haftasında bazal kreatinin değerlerine döndü ve spontan diürez elde edildi.

**Tartışma:** Transplantasyon ilişkili TMA, mortalitesi yüksek, kalıcı hasara neden olabilen nadir bir komplikasyondur. Kliniğimizde takip ettiğimiz AHKHN sonrası erken dönemde siklosporin profilaksisi altında BK virüs sistiti, CMV viremis ile komplike olan ve oligürük akut böbrek yetersizliğinin eşlik ettiği TMA gelişen olgunun tedavisinde eculizumab tedavisi uygulanmış olup 3. haftadan itibaren klinik ve laboratuvar bulgularında

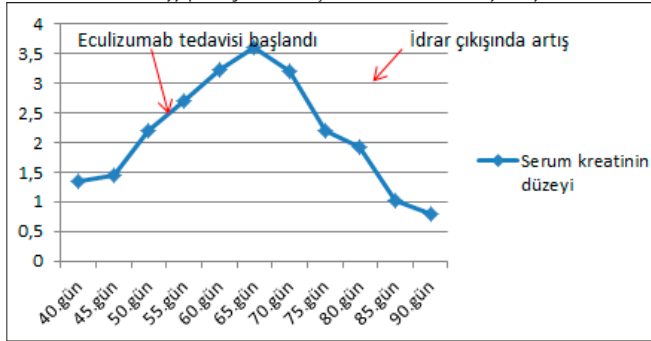
düzelme kaydedilebilmiştir. Bu durum transplant ilişkili TMA tedavisinde eculizumab kullanımının etkinliğini destekler niteliktedir.

**Anahtar kelimeler:** Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Transplant İlişkili Trombotik Mikroanjyopati, Eculizumab



**Şekil 1a)** Trombotik Mikroanjyopatili olgunun nakil sonrası +51. gününde yapılan periferik yaymasında şistositlerin görünümü. **b)** Trombotik mikroanjyopati geliştiği sırada ciltte peteşiyel, purpurik ve ekimotik alanların görünümü.

**Tablo 1.** Trombotik mikroanjyopatili olgunun zaman içerisinde serum kreatinin düzeyinin seyri.



## ■ Hematopoetik Kök Hücreler

### P-11 Referans Numarası: 47

#### ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ KRONİK VENÖZ YETMEZLİĞE BAĞLI BACAK ÜLSERLERİNİ İYİLEŞTİREBİLİR Mİ? OLGU SUNUMU

Merve Kestane<sup>1</sup>, Osman Akıdan<sup>1</sup>, Ceyda Özçelik Şengöz<sup>1</sup>, Nergiz Erkut<sup>1</sup>, Özlen Bektaş<sup>1</sup>, Mehmet Sönmez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.d

Primer miyelofibrozisin tek küratif tedavisi allojenik kök hücre nakli olmakla birlikte, nakile uygun olmayan hastalarda sitoredüktif tedavi olarak sıklıkla hidroksiürea kullanılmaktadır. Son yıllarda JAK inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle hastalarda semptom kontrolü sağlanırken aynı zamanda sağkalımın olumlu olarak etkilendiği gösterilmiştir. Kronik venöz yetmezlikli hastalarda %1-2 oranında bacak ülserleri gelişebilmektedir. Venöz kompresyon ve yara pansumanı gibi tedavilerle %30-70 oranında tam iyileşme olmakla birlikte tekrarlama riski oldukça yüksektir. Son yıllarda kök hücre tedavilerinin hem vasküler hem de cilt rejenerasyonu ile kronik ülserlerin iyileşmesine katkı sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu vakada primer miyelofibrozis nedeniyle allojenik kök hücre nakli yapılan hastada eşlik eden bacak ülserlerinin iyileşme süreci değerlendirildi. Halsizlik, bulantı, kusma, karın ağrısı, bacaklarda güç kaybı şikayetleri ile acil servise başvuran 49 yaşında kadın hastanın yapılan fizik muayenesinde genel durumu orta, cilt ve skleralar soluk, kalp tepe atımı 124/dk, dalak kot altın 5 cm palpable idi. Hemoglobin 5.6 gr/dl, beyaz küre 1080/mm<sup>3</sup>, trombosit 59.000/mm<sup>3</sup>, periferik yaymada göz yaş hücreleri gözlemlendi ve yapılan ultrasonografide dalak boyutu 240mm, karaciğer boyutu 220 mm olarak saptandı. Aynı zamanda sağ pretibial bölgede nekroze 10x15 cm, sol pretibial bölgede 10x12 cm devitalize akıntılı yara mevcuttu (Resim 1). Bacak ülserlerinin derin ven trombozu sonrası gelişen kronik venöz yetmezliğe bağlı 7 yıl önce meydana geldiği ve venöz kompresyon, pansuman, debridman, deri grefti uygulamalarına rağmen aktif olarak devam ettiği öğrenildi.

Kemik iliği incelemesi primer myelofibrozis olarak değerlendirildi ve yüksek riskli olması akraba dışı donörden azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimiyle kök hücre nakil yapıldı. Hastada nakil sonrası komplikasyon gelişmedi. 15.gününde yaralarda anlamlı düzelme ve epitelizasyon izlendi (Resim 2). Altıncı ayında immünsüpresif tedavileri kesildi. Her iki bacak ülserleri belirgin şekilde geriledi (Resim 3). Kronik bacak ülserleri tedavisinde son yıllarda CD 34+ hücre, mezenkimal kök hücre gibi farklı kök hücre kaynakları lokal olarak kullanılmaktadır. Bu vakada ikincil bir hastalık dolayısıyla allojenik kök hücre nakli yapılan hastanın uzun süredir mevcut olan bacak ülserlerinin engraftmant sonrası süreçte belirgin olarak düzeldiği izlendi. İyileşme sürecinde nekrotik ülserler çevresinde kanlanma belirgin olarak artarken aynı zamanda epitel hücrelerinin proliferasyon olarak bozulan doku bütünlüğünü tekrar sağladığı izlendi. Bu durum bize infüze edilen hematopoietik kök hücrelerin hemoglobin düzeyini artırarak doku oksijenasyonu sağlarken, aynı zamanda plastisite özelliği ile vasküler endotel ve mukozal epitel hücrelerde yeniden yapılanmaya yol açtığını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** allojenik kök hücre, bacak ülseri

#### Kaynaklar

- 1- McLornan DP, Yakoub-Agha I, Robin M, Chalandon Y, Harrison CN, Kroger N. State-of-the-art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. *Haematologica*. 2019;104(4):659-668
- 2- Connor JL Jr, Minniti CP, Tisdale JF, Hsieh MM. Sickle Cell Anemia and Comorbid Leg Ulcer Treated With Curative Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16(1):56-59
- 3- Meneses JV, Fortuna V, de Souza ES, et al. Autologous stem cell-based therapy for sickle cell leg ulcer: a pilot study. *Br J Haematol*. 2016;175(5):949-955
- 4- Senet P. Thérapie cellulaire et ulcères de jambe : l'avenir ? [Cellular therapy and leg ulcers: Future approaches]. *Ann Dermatol Venerol*. 2015;142(8-9):519-522



Resim 1





Resim 2



Resim 3

### Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

## P-12 Referans Numarası: 62

### COVID 19 ENFEKSİYONU SONRASI UYGULANAN BAŞARILI BİR OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLI

Elçin Erdoğan Yücel<sup>1</sup>, Boran Yavuz<sup>1</sup>, Aylin Fatma Karataş<sup>1</sup>, İnci Alacacıoğlu<sup>1</sup>, Fatih Demirkan<sup>1</sup>, Güner Hayri Özsan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

SARS-CoV-2 enfeksiyonu tüm dünyada etkisini gösterirken, yüksek riskli bir tedavi yöntemi olan kök hücre transplantasyonu üzerindeki etkileri önem kazanmıştır. Allojenik ve otolog kök hücre naklinin güvenli bir şekilde uygulanabilmesi için gerek EBMT gerekse ASTCT tarafından 2020 yılında kılavuzlar yayınlanmıştır. Bu vakada Ig A kappalı Multiple Myelom tanısı ile takip edilen bir hastada COVID 19 enfeksiyonu sonrası başarılı bir şekilde uygulanan otolog kök hücre nakli sunulacaktır.

57 yaşında erkek hasta, Temmuz 2018'de sırt ağrısı nedeniyle araştırılabilir kemik survey ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemelerinde sağ

humerus proksimalinde ekspansiyon ve litik görünüm, vertebrada litik lezyonlar raporlanmıştır. Bu nedenle hasta hematoloji polikliniğine yönlendirilmiştir. Sedimentasyon 120 mm/saat, total protein 8,71 g/dL, Albumin 3,46 g/dL, globulin 5,25 g/dL, Ig A 3000 mg/dl, Ig M ve G baskılı, serum kapp 201 mg/l, lambda 13,7 mg/L olup kapp lambda oranı 14 saptanmıştır. M protein miktarı 3 gr, litik lezyonları olan, hiperkalsemi, renal yetmezlik ve anemisi olmayan hastaya bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (VCD) tedavisi başlanmıştır. 4 kür VCD sonrası yanıtız olan hastaya, karfilzomib-lenalidomid-deksametazon başlanmıştır. 7. kür sonrası M protein miktarında artış ve anjioödem gelişmesi nedeniyle pomalidomid-deksametazon tedavisine geçilmiştir. Pomalidomid sonrası yanıtı olduğu görülen hasta kök hücre nakil konseyinde değerlendirildi ve otolog nakil kararı alındı. Hasta Mart 2020'de siklofosfamid ile mobilize edildi. Haziran 2020'de otolog kök hücre nakli için yatırıldığına rutin COVID testi alındı. COVID PCR pozitif olan hasta pandemi servisine devredildi. Toraks BT'de bilateral bazal buzlu cam opasitesi, periferik konsolidasyon ile tipik COVID bulguları saptandı. İzleminde hidroklorokin tedavisi başlanan, O2 ihtiyacı olmayan hasta 4 gün pandemi servisinde izlendikten sonra önerilerle taburcu edildi. 14 gün sonra COVID PCR pozitifliği devam ediyordu. 30 gün sonra COVID PCR negatifleşen hastaya 29/07/2020'de BEAM reinfuzyon protokolü ardından 7.9 milyon/kg kök hücre ile otolog nakil yapıldı. 12. günde engraftman gelişen hastada kanda meropenem duyarlı E Coli üremesi dışında ciddi bir komplikasyon izlenmedi. 25. günde hasta taburcu edildi. 100. gün kontrollerinde 690 mg M protein, Ig A 944 mg/dl, kapp 154 mg/L lambda 18 mg/L olup kapp lambda oranı 8.3 olan hasta remisyonunda izlenmektedir.

COVID 19 enfeksiyonundan en az 14 gün sonra 24 saat ara ile 2 defa PCR negatifliği görülen, akciğer vb. organ tutulumu olmayan bir Multiple Myelom hastasında otolog kök hücre nakli güvenle uygulanmıştır. Bu vaka literatüre katkı olarak sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Covid 19, otolog nakil, hematopoetik kök hücre nakli

### Yeni İlaç ve Hücre Bazlı Bağışıklık Tedavileri

## P-13 Referans Numarası: 63

### BLASTİK PLAZMASİTOİD DENDRİTİK HÜCRE NEOPLAZİSİNDE TAGRAXOFUSP-VENETOKLAKS KOMBİNASYONU: TÜRKİYE'DE İLK PEDIATRİK VAKA

Başak Adaklı Aksoy<sup>1</sup>, Selime Aydoğdu<sup>1</sup>, Özlem Başoğlu Öner<sup>1</sup>, Gizem Zengin Ersoy<sup>1</sup>, Funda Erol Çiçe<sup>1</sup>, Zafer Başlar<sup>2</sup>, Tiraje Celkan<sup>3</sup>, Tunç Fıçgın<sup>3</sup>, Ceyhan Bozkurt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi

<sup>2</sup>İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji- Onkoloji Bölümü

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Blastik plazmositoid dendritik hücre neoplazisi(BPDCN) çoğunlukla ileri yaşta ve nadir görülen bir hematolojik malignitedir. İlt kemik iliği ile birlikte ya da tek başına cilt bulguları ile prezente olabilir. Halen denenen birçok farklı kemoterapi protokolüne rağmen 2 yılın üzerinde yaşam şansı düşüktür. Aralık 2019 yılından itibaren tagraxofusp -erz adı verilen bir hedefe yönelik moleküler tedavi ajanı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi(FDA) tarafından da onaylanarak kullanıma girdi. Bu ajan difteri toksini ile birleştirilmiş insan interlökin-3 molekülü olup bu malignitede pozitifliği gösterilmiş CD123'e spesifik olarak bağlanmaktadır. Bu molekül ile çocuk yaş grubu ve erişkinler için ümit vaat eden sonuçlar bildirilmektedir. Bir diğer ajan venetoklaks ise bcl-2 inhibitörü olarak relaps/refrakter AML vakalarında giderek artan bir sıklıkta kullanılmaktadır ve BPDCN'de malign hücrelerin yaşamını protein bcl-2 ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile BPDCN tanısı almış bir pediatrik vaka sunulmuştur. Bu hastanın tedavisinde bilinen kemoterapi kombinasyonlarının tümü kullanılmış ancak yanıt alınamamıştır. Hastayı remisyonla sokabilmek amacıyla tagraxofusp-erz ve venetoklaks birlikte kullanılmış ve remisyon elde edilerek tam uyumlu kardeşinden kök hücre nakli yapılabilmektedir. Hasta nakil sonrası 6. ayında relaps olmuş hâlen venetoklaks +azasitidin kombinasyonu ile tedavisine devam edilmektedir. Bu vaka bildiğimiz kadarıyla Türkiye'de Tagroxafusp-erz kullanılan ilk vaka olup ayrıca dünyada şu ana kadar pediatrik bir BPDCN'de bildirilen ilk tagraxofusp-venetoklaks kombinasyonudur.

**Anahtar kelimeler:** Dendritik hücre, blastik plazmasitoid dendritik hücre neoplazisi, tagraxofusp, venetoklaks

**Kaynaklar**

1. Arber AD, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* (2016) 127 (20): 2391–2405.
2. Pemmaraju N, Konopleva M. Approval of tagraxofusp-erzs for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood Adv.* 2020 Aug 25; 4(16): 4020–4027.
3. Agha ME, Monaghan SA, Swerdlow SH. Venetoclax in a patient with a blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN). *N. Engl J Med.* 379(2018)1479-1482.

BPDCN cilt tutulumu-1



BPDCN cilt tutulumu-2

**Enfeksiyöz Komplikasyonlar****P-14 Referans Numarası: 64****İMMÜN YETMEZLİK ZEMİNİNDE GELİŞEN NADİR BİR SANTRAL SINİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU: JC VİRUS ENFEKSİYONU**

**Başak Adaklı Aksoy<sup>1</sup>, Funda Erol Çipe<sup>1</sup>, Ali Önder Atça<sup>2</sup>, Halil Olgün Peker<sup>3</sup>, Gökçen Ünverengil<sup>4</sup>, Özlem Başoğlu Öner<sup>1</sup>, Selime Aydoğdu<sup>1</sup>, Gizem Zengin Ersoy<sup>1</sup>, Ceyhan Bozkurt<sup>5</sup>, Tunç Fişgin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Ve Kök Hücre Nakil Ünitesi

<sup>2</sup>Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Radyoloji Bölümü

<sup>3</sup>Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Beyin Cerrahisi Bölümü

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı

<sup>5</sup>İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bölümü

Human polyomavirus ailesinden John-Cunningham virus(JCPyV) çoğunlukla immün yetmezlikli hastalarda klinik oluşturur. Hemoatopietik kök hücre alıcılarında Polyomavirus ailesinin farklı üyeleri reaktif olarak klinik oluştururlar. Bunlardan en bilineni BK virüs ilişkili sistit iken BK virüs veya JCV ilişkili santral sinir sistemi enfeksiyonu oldukça nadir bir durumdur. Literatürde bildirilen az sayıda vaka erişkin hastalardır. Bu sunumda homozigot RAG2 mutasyonu sonucu gelişmiş bir immün yetmezlik

zemininde oluşmuş, büyük B hücreli lenfomalı hastaya yapılan allojenik kök hücre nakli sırasında gelişen bir santral sinir sistemi JCV enfeksiyonu vurgulanmıştır. Hastanın kök hücre nakli sonrası +4. Günden itibaren generalize konvülsiyonları ve bilinç değişikliği gelişmiş olup kranial MR ile beyin dokusunda multiple sinyal değişiklikleri görüldü. Öncelikle mantar enfeksiyonu düşünülse de klinik durumu nedeniyle oportunistik enfeksiyonlar dışlanamayacağından beyin dokusundan biyopsi örnekleri alındı. Biyopsi sonuçları polyomavirus ile uyumlu olup BOS'da yapılan PCR çalışmasında JC virüs saptandı. Literatürde bu virüs ile oluşan klinik tablo progresif multifokal lökoensefalit olarak tanımlanmış olup %90 civarında fatal bildirilmektedir. Hastamızda önce sidofovir ardından, yeterli tedavi yanıtı oluşmadığından, erişkin hastalarda kullanılan leflunomid tedavisi denenmiştir. Antiviral tedavi ile birlikte immünsupresif tedaviyi immün baskılanmayı azaltacak şekilde düzenleyerek başarılı şekilde tedavi edilen hasta halen sekelsiz izlenmektedir.

Hasta halen takip edilmekte olup, bu vaka ile pediatrik kök hücre nakillerinde immün yetmezlik zemininde gelişen santral sinir sistemi lezyonlarında bu tip nadir görülen enfeksiyonların hatırlanması ve erken tedaviye başlanmasının önemini vurgulamak amacıyla sunulmasını planladık

**Anahtar kelimeler:** kök hücre nakli, BK virus, ensefalit

**Kaynaklar**

1. Wittmann T, Horowitz N, Benyamini N et al. JC polyomavirus reactivation is common following allogeneic stem cell transplantation and its preemptive detection may prevent lethal complications. *Bone Marrow Transplantation* volume 50, pages984–991 (2015)
2. Lee SY, Lee SR, Kim DS et al. BK virus encephalitis without concurrent hemorrhagic cystitis in an allogeneic hematopoietic transplant recipient. *Blood Research*, sept. 2013;volume (48);3:226-228.
3. Bourlon C, Alamoudi S, Kumar D et al. A short tale of blood, kidney and brain: BK virus encephalitis in an allogeneic stem cell transplant recipient. *bone marrow transplantation* (2017);52:907-909

**Enfeksiyöz Komplikasyonlar****P-15 Referans Numarası: 65****ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI RUKSOLİTİNİB KULLANIMI İLİŞKİLİ VİRAL ENFEKSİYONLAR: OLGU SUNUMU**

**Merve Kestane<sup>1</sup>, Osman Akıdan<sup>1</sup>, Ceyda Özçelik Şengöz<sup>1</sup>, Özlen Bektaş<sup>1</sup>, Nergiz Erkut<sup>1</sup>, Mehmet Sönmez<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji B.d

Primer miyelofibrozis (PMF), anemi, masif hepatosplenomegali, ekstrapredüller hematopoez, kemik iliğinde fibrozis ile karakterize kronik miyeloproliferatif bir hastalıktır. PMF'de tek küratif tedavi allojenik kök hücre nakli olmakla birlikte, nakile uygun olmayan hastalarda sitoredüktif tedavi olarak sıklıkla hidrokisiürea kullanılmaktadır. Son yıllarda JAK inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle hastalarda semptom kontrolü sağlanırken aynı zamanda sağkalımın olumlu olarak etkilendiği gösterilmiştir. Ruksolitinib semptomatik splenomegalisi olan orta ve yüksek riskli PMF tedavisinde kullanılan JAK1 ve JAK2 inhibitörüdür. Graft versus host hastalığı (GVHH), allojenik kök hücre nakli sonrası morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. Son çalışmalarda ruksolitinib'in steroid refrakter GVHH tedavisinde de etkin olduğu gösterilmiştir. Ruksolitinib tedavisi altında tüberküloz, herpes simpleks virüs, sitomegalovirüs, hepatit B virüs reaktivasyonu gibi fırsatçı enfeksiyonlarda artış bildirilmiştir. Bu vakada ruksolitinib tedavisini takiben allojenik kök hücre nakli yapılan PMF hastasında erken dönemde gözlenen tekrarlayıcı viral enfeksiyon süreci takdim edildi.

56 yaşında erkek beş yıl önce dış merkezde anemi, masif splenomegali ve konstitüsyonel semptomları üzerine yapılan kemik iliği incelemesinde PMF tanısıyla ruksolitinib 2x15mg başlanıyor. Ruksolitinib tedavisinin ikinci yılında akraha dışı donörden azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimiyle kök hücre nakil yapıldı. İkinci ayda gövde sağ tarafında ağrılı veziküler lezyonlar ile başvurdu. Herpes zoster enfeksiyonu tanısıyla başlanan asiklovir tedavisi sonrası lezyonlar geriledi. 15 gün sonra karın ağrısı ve günde 6 defa ishal şikayeti ile başvurdu. Rektosigmoidoskopide kolon mukozasında erozyonlar izlendi. Alınan doku biyopsisinde CMV PCR pozitif



saptanması üzerine başlanan valgansiklovir tedavisi sonrası ishal ve karın ağrısı düzeldi. Üçüncü ayda mikofenolat mofetil ve siklosporin kullanmakta iken transaminaz yüksekliği saptanması üzerine karaciğer GVHH olarak değerlendirildi. Steroid refrakterliği nedeniyle başlanan ruksolitinin 2x15 mg tedavisine yedinci günde yanıt alındı. Tedavinin birinci ayında herpes zoster enfeksiyonu tekrarladı ve asiklovir tedavisiyle düzeldi.

Ruksolitinin JAK/STAT sinyal yoluyla disrregülasyonu ile dentritik hücre, T lenfosit ve NK hücrelerinin differansiasyonu ve aktivasyonunu inhibe etmektedir. Immunosüpresif etkisiyle fırsatçı enfeksiyon riskini arttırdığı bildirilmiştir. Bu vaka bize allojenik kök hücre nakli öncesi ruksolitinin tedavisi kullanımının hastalarda erken dönem fırsatçı enfeksiyon riskini arttırdığını ve posttransplant dönemde tekrar kullanımda viral aktivasyonu artırabileceğini göstermekteydi.

**Anahtar kelimeler:** ruksolitinin, fırsatçı enfeksiyon

#### Kaynaklar

- 1- Dioverti MV, Abu Saleh OM, Tande AJ. Infectious complications in patients on treatment with Ruxolitinib: case report and review of the literature. *Infect Dis (Lond)*. 2018 May;50(5):381-387
- 2- Sant'Antonio E, Bonifacio M, Breccia M, Rumi E. A journey through infectious risk associated with ruxolitinib. *Br J Haematol*. 2019 Nov;187(3):286-295
- 3- Maschmeyer G, De Greef J, Mellinshoff SC, Nosari A, Thiebaut-Bertrand A, Bergeron A, Franquet T, Blijlevens NMA, Maertens JA; European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. 2019 Apr;33(4):844-862
- 4- Hui L, Qi L, Guoyu H, Xuliang S, Meiao T. Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol*. 2020 May;13(5):565-575

#### ■ Akut Lösemi

### P-16

### Referans Numarası: 66

#### FLT-3 POZİTİF RELAPS REFRAKTER AML'DE POST-TRANSPLANT DÖNEMDE GİLTERİTİNİB DENEYİMİ: İKİ VAKA

**Cemaleddin Öztürk<sup>1</sup>, Ekin Kırçalı<sup>1</sup>, Hülya Yılmaz<sup>1</sup>, Derya Koyun<sup>1</sup>, Gül Yavuz<sup>1</sup>, Bülent Karakaya<sup>1</sup>, Sinem Civriz Bozdağ<sup>1</sup>, Selami Koçak Toprak<sup>1</sup>, Pervin Topçuoğlu<sup>1</sup>, Günhan Gürman<sup>1</sup>, Meltem Kurt Yüksel<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji BD

**Giriş:** Gilteritinib, ağızdan alınabilen, yüksek seçiciliğe sahip, FLT-3'ün ITD ve TKD alt-tiplerine potent etki gösteren, bir FLT-3 durdurucudur. Gilteritinib'in relaps refrakter AML tanılı hastalarda sağkalımı uzattığı ve remisyon oranlarını arttırdığı gösterilmiştir.(1) Bu çalışmada relaps refrakter FLT-3 pozitif AML tanılı iki hastanın nakil sonrası gilteritinib sonuçlarını paylaşacağız.

1. Hasta: 28 yaşında erkek hasta, 22 ay önce, NPM-1 ve FLT-3 TKD pozitif AML tanısı almıştır. 7+3 indüksiyon tedavisi ile tam remisyon elde edilen hastaya iki kür yüksek doz ARA-C tedavisi almış ve ardından hastalık nüksü gelişmiştir. EMA kurtarma tedavisi sonrası remisyon elde edilemeyen hastaya, hastaya gilteritinib ve azasitidin kombinasyonu başlanmıştır. 1. kür tedavi sonrası hematolojik tam remisyon elde edilen hastaya annesinden ablatif dozda tiotepa, busulfan-fludarabin ve post-transplant siklofosfamid hazırlama rejimi ile annesinden haploidentik kök hücre nakli yapılmıştır. Naklinin 2. ayında hastanın gilteritinib 40mg/gün idame tedavisi yeniden başlanmıştır. Hasta, şu anda naklinin 8. ayında tam kimerik olarak, moleküler tam remisyon ile izlenmeye devam edilmektedir.

2. Hasta: 35 yaşında erkek hasta, 30 ay önce FLT-3 ITD pozitif AML tanısı almıştır. 7+3 remisyon indüksiyon tedavisi ile hematolojik tam remisyon elde edilmiştir. 3 Kür yüksek doz ARA-C ve midostaurin kombinasyonu ile konsolidasyon tedavileri alan hastanın 3. Kür konsolidasyon tedavisi sonrası hastalık nüksü gelişmiştir. FLAG ve EMA kurtarma tedavilerine yanıt alınamayan hasta aktif hastalık ile Flu-BU3-ATG hazırlama rejimi altında ile 9/10 HLA uyumlu akraba dışı vericiden allojenik kök hücre nakli yapılmıştır. Nakil sonrası kemik iliği analizinde flowsitometrik analiz ile MRD pozitifliği olan hastaya sorafenib idame tedavisi başlanmıştır. Takiplerinde gelişen GVHD nedeni ile sorafenib tedavisi kesilmiştir. Naklinin 15. Ayında

hastalık nüksü gelişen hastaya azasitidin ile kombine olarak gilteritinib 40mg/gün tedavisi başlanmış ve hematolojik ve moleküler tam remisyon elde edilmiştir. Takibinde grade 2 ALT yüksekliği gelişmiş ancak doz azaltılmasına gerek kalmadan rezolue olmuştur. Ek yan etki gelişmemiştir. 2 kür azasitidin ve gilteritinib tedavisi sonrası flowsitometrik analiz ile ölçülebilir kalıntı hastalık negatifliği (*measurable residual disease MRD*) elde edilerek, Flu-Bu3 hazırlama rejimi ile 2. kez aynı akraba dışı vericiden AHHN uygulanmıştır. Nakil sonrası 3 ayda yeniden hastalık nüksü gelişen hastaya azasitidin-gilteritinib tedavisi yeniden başlanmıştır. Hastanın azasitidin-gilteritinib tedavisinin 1. Ayında izlenmektedir.

**Tartışma:** AML tedavisinde hedeflenmiş tedavinin önemi giderek artmakta ve tedavi umutlarını artırmaktadır. FLT-3 AML'de prognozu kötüleştirebilen önemli bir mutasyondur. Sorafenib, midostaurin, quizartinib, gilteritinib son yıllarda giderek artan klinik yere sahip olmaktadır. (2-3) Bu çalışmada, nakil sonrası gilteritinib ile moleküler yanıt elde edilen iki FLT-3 pozitif AML hastası sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Acute myeloid leukemia, allogeneic hematopoietic cell transplantation, gilteritinib, FLT-3, tyrosine kinase inhibitor

#### Kaynaklar

- 1) Perl, A. E., Martinelli, G., Cortes, J. E., Neubauer, A., Berman, E., Paolini, S.,... & Fabbiano, F. (2019). Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *New England Journal of Medicine*, 381(18), 1728-1740
- 2) Stone, R. M., Mandrekar, S. J., Sanford, B. L., Laumann, K., Geyer, S., Bloomfield, C. D.,... & Lo-Coco, F. (2017). Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(5), 454-464.
- 3) Cortes, J., Perl, A. E., Döhner, H., Kantarjian, H., Martinelli, G., Kovacsics, T.,... & Strickland, S. (2018). Quizartinib, an FLT3 inhibitor, as monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, 19(7), 889-903.

#### ■ Yeni İlaç ve Hücre Bazlı Bağışıklık Tedavileri

### P-17

### Referans Numarası: 70

#### GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Gülkan Özkan<sup>1</sup>, Atilla Özkan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, Hematoloji Kliniği

**Giriş:** Allogeneik kök hücre nakli ve kemoterapi sonrası uzamış nötropeni döneminde gelişen bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar yüksek mortalite ile ilişkilidir. Febril nötropeni sürecinde granülosit transfüzyonu antibiyotik ve granülosit stimule edici ajan tedavilerine ek olarak uygulanabilen kanıt düzeyi düşük bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada merkezimizde uygulanan granülosit süspansiyonlarının etkinlik ve yan etkileri özetlenecektir.

**Metod:** Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2018 ile 2020 yılları arasında granülosit transfüzyonu yapılmış 8 hastanın ve donörlerinin verileri retrospektif olarak analiz edildi. Donör olmak için engeli olmayan gönüllü akraba ve akraba dışı 24 sağlıklı vericiye filgrastim 300ug subkutan ve deksametazon 8 mg oral ile stimule edildi. 12. saatte sürekli akım santrifüj yöntemi (TerumaBCT Optia cihazı ile) ile toplanan granülosit süspansiyonu 25 gy cesium ile ışınlaması sonrası kanıtlanmış enfeksiyonu olan febril nötropenik hastalara 6 saat içinde uygulandı. Hastalara transfüzyondan 30 dakika önce premedikasyon olarak difenhidramin ve asetaminofen uygulandı.. İnfüzyon sonrası 12. saatte lökosit ve nötrofil sayılarının takibi yapıldı. Donör temini yapıldığı süre günlük granülosit infüzyonu yapıldı. Tüm hastalar GCSF desteği almakta uygun antibiyotik ve antifungal tedavisine devam etmekte idi. İnfüzyon ile amfoterisin B tedavisi arasında en az 4 saat beklenerek infüzyon yapıldı. Enfeksiyonun kontrol altına alınması veya nötrofil sayısının 1000/mm3 üzerine çıkması veya hastanın kaybedilmesi durumunda tedavi durduruldu.

**Bulgular:** 2018 ile 2020 yılları arasında toplam 8 (5 kadın, 3 erkek, ort yaş: 56.6(22-78)) hastaya granülosit süspansiyonu uygulaması yapıldı. 4 hastada AML tanısı (%50) ve 2 hastada ALL tanısı (%25), 1 hastada haploidentik nakil (%12,5) ve 1 hastada ise nüks mide ca (%12,5) tanısı mevcuttu. Median transfüzyon sayısı 3 (min-max: 1-6) idi. 3 hastaya 1 kez, 2 hastaya 6 kez, 2 hastaya 3 kez ve 1 hastaya 4 kez granülosit uygulaması yapıldı. Ortalama granülosit transfüzyonu 2.72x 10<sup>10</sup> (min-max: 1.71-4,46x10<sup>10</sup>)



idi. Enfeksiyon tanısından sonra granülosit uygulama süresi ortalama: 8 gün(min-max: 3-18) olarak tespit edildi. Transfüzyon süreci ve sonrasında ciddi yan etki gözlenmedi. 28 günlük survival %25 tespit edildi.

**Sonuç:** Granülosit süspansiyonu için literatürde çelişkili çalışma sonuçları mevcuttur. Yapılmış çok merkezli ve randomize çalışmalar sonucunda etkinliği kanıtlanamamıştır. Fakat yüksek dozda kullanımının etkin olabileceği öngörülmüştür. Retrospektif tek merkezli yaptığımız çalışma sonucunda 28 günlük survival %25 tespit edildi ve literatürdeki çalışmalar ile kıyaslandığında daha düşük olduğu görüldü. Bu sonuç transfüzyon uygulanan hasta grubunun(biri hariç hepsi) yoğun bakım ünitesinde takip edilen ciddi enfeksiyon bulguları mevcut hastalardan oluşması ile ilişkilendirildi. Granülosit süspansiyonunun zamanlaması, hangi hasta grubuna uygulanacağı, hangi dozda ve kaç gün uygulanacağını netleştirilmesi açısından geniş çaplı, mümkün ise prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Granülosit süspansiyonu, nötrojeni,

günde nötrofil ve +45. günde trombosit engraftmanı gerçekleşti. Evre IV GIS GVHD ve CMV enfeksiyonu ile komplike oldu, steroid ve siklosporin yanıtızsız olması nedeniyle tocilizumab ardından ruxolitinib ile tam yanıt alındı Naklin 2. yılında hematolojik remisyonunda ve tam kimerizm ile takip edilmektedir.

**Sonuç:** Literatürde allogeneik kök hücre nakli sonrası graft kaybı ve graft başarısızlığı nedeniyle haploidentik nakil tercih edilen 26 hastada sağ kalımın %56 olduğunu gösteren çalışma olup daha az hasta sayısına sahip çalışmalarla da bu veri desteklenmektedir. Burdan yola çıkarak graft başarısızlığı gelişen 2 hastada ve CMV enfeksiyonu sonrası graft kaybı gelişen 1 hastada HLA uyumlu donör arayışının geç olacağı düşünülerek haploidentik nakil uygulanmıştır.Olgularımızdaki deneyimimiz haploidentik kök hücre naklinin bu hasta grubunda bir tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir. Bu verilerin prospektif ve daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** graft kaybı, graft başarısızlığı, haploidentik kök hücre

## ■ Hematopoietik Kök Hücreler

### P-18 Referans Numarası: 71

#### GRAFT KAYBI VE GRAFT BAŞARISIZLIĞINDA HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülkan Özkan<sup>1</sup>, Atilla Özkan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, Hematoloji Kliniği

**Giriş:** Allogeneik kök hücre nakli sonrası graft yetmezliği ve graft kaybı gelişmesi halinde retransplant yapılması uzun dönem sağ kalım için tek seçenektir. Graft başarısızlığı akraba dışı tam uyumlu nakillerde %4, tam uyumlu kord kanı transplantında %20 olup haploidentik nakillerde de yüksek oranda görülmektedir. Graft başarısızlığı veya graft kaybında literatürde donör seçimi için standart öneri bulunmamaktadır. Bu yazıda graft kaybı ve graft başarısızlığı gelişen 3 hastamızda uyguladığımız haploidentik kök hücre nakli deneyimimiz özetlenecektir.

**Olgu 1:** 23 yaşında kadın hastaya ilk indüksiyona yanıt vermeyen orta sitogenetik riskli AML tanısıyla birinci tam remisyonunda (TR1) HLA tam uyumlu, kan grubu uyumlu akraba dışı donörden FLU/BU/ATG ve posttransplant Cy +CSA ile GVHD profilaksisi yapılarak allogeneik kök hücre nakli yapıldı. Naklin +15. Gününde nötrofil ve trombosit engraftmanı gerçekleşti. Naklin +52. gününde CMV reaktivasyonu nedeniyle valgansiklovir tedavisi başlandı. + 60. gün ve sonrasında önce anemi ardından ağır lökopeni ve trombositopeni gelişti. 1. ay kimerizmi % 100 olup 2. ayda %52 tespit edilen hastanın kemik iliği değerlendirmesinde selülarite %5-10 tespit edildi. Hastada CMV ilişkili graft kaybı düşünülerek naklin + 115. gününde kan grubu uyumlu, 5/10 HLA uyumlu erkek kardeşinden Flu/Cy hazırlık rejimi ve posttransplant Cy +CSA ile GVHD profilaksisi yapılarak haploidentik kök hücre nakli gerçekleştirildi.+23. günde nötrofil engraftmanı +36. günde trombosit engraftmanı gerçekleşti. +90. günde komplikasyonsuz ve tam kimerik takibi devam etmektedir.

**Olgu 2:** 46 yaş erkek hastaya ek sitogenetik risk faktörü olmayan ve birinci indüksiyon yanıtızsız MDS-RAEBII tanısı ile FLAG-İda ile remisyon sağlanması sonrasında Tiotepa/Bu/Flu/ATG hazırlık rejimi ve CSA+MTX ile GVHD profilaksisi yapılarak HLA tam uyumlu, major kan grubu uyumsuz akraba dışı donöründen allogeneik kök hücre nakli yapıldı. Nötrofil ve trombosit engraftmanı olmaması nedeniyle naklin +25. gününde 5/10 uyumlu erkek kardeşinden kurtarma tedavisi olarak Flu/Cy hazırlama rejimi ile haploidentik kök hücre nakli yapıldı. Naklin +12. gününde nötrofil +13. gününde trombosit engraftmanı gerçekleşti. CMV reaktivasyonu ve grade 3 akut GVHD ile komplike oldu ve naklin 90. gününde hematolojik açıdan remisyonunda ve tam kimerizme sahip iken komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi

**Olgu 3:** 56 yaş erkek hastaya DIPSS-plus skoru yüksek postpolistematik myelofibrozi tanısıyla Tiotepa/Bu /Flu hazırlık rejimi ve post Cy+ CSA ile GVHD profilaksisi yapılarak 5/10 HLA uyumlu oğlundan haploidentik kök hücre nakli yapıldı. Naklin +32. gününde nötrofil ve trombosit engraftmanı olmayan hasta graft başarısızlığı olarak kabul edilerek 2. kez aynı donörden Fludarabin hazırlama rejimi ve pottransplant Cy ile GVHD profilaksisi yapılarak haploidentik kök hücre nakli gerçekleştirildi. Naklin +15.

## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

### P-19 Referans Numarası: 72

#### KRONİK CİLT GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI ZEMİNİNDE GELİŞEN SOLİTER BERRAK HÜCRELİ AKANTOMA; OLGU SUNUMU

Ünal Atas<sup>1</sup>, Derya Kıvrak Salim<sup>2</sup>, Utku İltar<sup>1</sup>, Orhan Kemal Yücel<sup>1</sup>, Ozan Salim<sup>1</sup>, Levent Ündar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**Giriş:** İlk olarak 1962 yılında Degos ve arkadaşları tarafından tanımlanan berrak hücreli akantom (BHA), nadir görülen benign karakterde epidermal kökenli bir lezyondur. Genellikle orta yaşlarda görülür, 50-60 yaşlarda pik yapar, ayrıca kadın erkek oranı benzerdir ve ırksal farklılık saptanmamıştır. Klasik olarak asemptomatik, 1-4 cm çapında, iyi sınırlı pembe, koyu kırmızı veya kahverengi oval şekilli hafif ıslak görünümde soliter nodül beklenen klinik özellikleridir. Etyopatogenezi net değildir. Biz bu yazıda, akut myeloid lösemi (AML) tanısıyla allojenik kök hücre nakli (AKHN) yapılan ve kronik cilt greft versus host hastalığı (GVHH) nedeniyle de takip edilirken, nadir bir cilt lezyonu olan BHA gelişen olgudan bahsettik.

**Olgu:** 1998 yılında henüz 45 yaşında iken AML-M0 tanısı konulan bir hastaya, indüksiyon ve konsolidasyon tedavileri sonrası doku grupları tam uyumlu kardeşinden AKHN yapıldı. Nakilden 2 yıl sonra sklerodermik cilt GVHH gelişen hastaya 1 yıl civarında ön planda steroid temelli immünsüpresif tedavi verildi. Kronik cilt GVHH nedeniyle takip edilen ve tedavi alınamaz hastada 2003'de diyabetes mellitus, 2004'de hipertansiyon ve hiperlipidemi, 2005'de ise hipotiroidi gelişti. 2013'de sol diz osteonekroz nedeni ile opere edildi. Kronik cilt GVHH öyküsü bulunan olgumuzun 2014 yılında sağ ayak bileğinde 1 cm çapında yüzeysel hiperkeratotik ve vejetatif, ciltten kabarık nodüler lezyon oluştu. Yapılan biyopsisinde displazi saptanması üzerine opere edilen hastanın patolojisi; cerrahi sınırları temiz, şiddetli displazik değişiklikler olarak raporlandı. Flep ile kapatılan yara yerinde takiplerinde diyabeti de olması nedeni ile akıntılı ülsere lezyonlar gelişti. Enfeksiyonun tedavisi ile lezyonları kontrol altına alındı. 20 yıl boyunca remisyonunda ancak kronik cilt GVHH ile izlenen AML olgumuz, Haziran 2019'da yine sağ ayak bileğinde oluşan 3 cm civarında tümörallazyon ile başvurdu (Resim A ve B). Her iki alt ekstremitede özellikle ayak bileklerinde, eskiden geçirdiği operasyon, ülsere lezyonlar, vejetasyonlar ve GVHH durumundan dolayı yaygın skar dokusu mevcuttu. Daha önce benzer bölgede displazi öyküsü de olan hastadan skuamöz hücreli karsinom ön tanısı yeniden biyopsi yapıldı. Biyopsisi berrak hücreli akantom ile uyumlu bulgular olarak raporlandı. Primer kitlenin total ekzisyonu sonrası patolojisinde hafif-orta derecede displazi ve keratoakantom izlendi. Cerrahi sınırda displazi pozitifliği devam eden hasta cerrahi genişletme önerilmeden takibe alındı (Resim C ve D).

**Tartışma:** Soliter (en sık) ve multipl form olabilen BHA çeşitli bölgelerde saptanmasına karşın, en sık alt ekstremitede (%75), bacakta (% 60) ve uylukta (%15) izlenmektedir. Bir inflamatuvar psödötümör, seboreik keratozun bir metabolik varyantı kabul edilen BHA'a berrak hücre görünümünün

sitoplazmik glikojen içeriği sağlar ve periodic acid-Schiff (PAS) ile pozitif boyanır. Ayırıcı tanıda seboreik keratoz, dermatofibrom, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, berrak hücreli hidroadenom, kaposi sarkomu ve metastatik kanserler gibi birçok patoloji düşünülmelidir. Spontan olarak regrese olmazlar. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi eksizyon, kriyoterapi, CO2 lazer, elektrofulgurasyon ve küretaj gibi destrüktif yöntemler bulunmaktadır. Lezyonların varolma süreleri ise 0-6 ay ile 40 yıl (ortalama 2-5 yıl) arasında değişim gösterebilmektedir. Olgumuz, soliter lezyonu olması ve lezyonunun alt ekstremitede yerleşmiş olmasıyla en sık görülen gruba girse de, kronik cilt GVHH zemininde BHA gelişmesi yönüyle literatürde ilktir. Olgumuzda olduğu gibi BHA gelişiminde cilt GVHH'nın etyolojik bir neden olup olmadığı tartışılabilir. Yine de giderek artan AKHN ile birlikte daha fazla kronik cilt GVHH zemininde daha yüksek oranda bu tarz nadir görülen cilt lezyonları ile karşılaşılabilceğini tahmin etmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Berrak Hücreli Akantoma, Greft-Versus-Host Hastalığı



**Resim 1 A ve B.** Sağ ayak bileğinde 3 cm, deriden kabarık tümöral lezyon; C ve D: Tümöral kitlenin cerrahi eksizyonu sonrası görüntü.

### Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-20

Referans Numarası: 80

## HEMATOLOJİ HASTALARINDA TROMBOSİT TRANSFÜZYON DENEYİMİMİZ

Funda Çam<sup>1</sup>, Serap Altungayular<sup>2</sup>, Fehmi Hindilerden<sup>1</sup>, Emine Gültürk Erdem<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi

**Giriş:** Anemi, trombositopeni ve koagülasyon profilindeki bozukluklar; hematoloji hastalarında sık karşılaşılan sorunlardır. Özellikle hematolojik maligniteler ile takipli hastaların kemik iliği, gerek sitotoksik kemoterapiye bağlı gerek ise hastalığın infiltrasyona bağlı olarak baskılanmıştır. Sıklıkla yeterli trombosit üretimi yapamadıkları için hastaların en önemli ihtiyaçlarından birisi trombosit transfüzyonudur (1). Hastalara kullanılan trombosit ürünleri bağışlanan tam kanlardan (rastgele verici trombosit süspansiyonu) veya tek vericiden (aferez trombosit süspansiyonu) elde edilebilir (2). Sağlıklı bir donörden istenen kan bileşenlerinin toplanması işlemine donör aferezi adı verilmektedir (3). Kan bankacılığının ilerlemesi ve tek donörden elde edilen trombositlerin kullanımına dair farkındalığın artması ile aferez trombosit süspansiyonlarının kullanımı da artmıştır. Bağış açısından bakıldığında iki aferez trombosit bağışı arasında geçen süre, tam kan bağışına kıyasla oldukça kısadır (4). Aferez trombosit bağışı yapan kişi 48 saat ara verdikten sonra tekrar trombosit bağışında bulunabilmektedir. Aferez trombositlerin bir diğer avantajı ise alıcıların fazla sayıda donör trombositine maruz kalmasını önleyerek, alloimmüniasyon ve trasfüzyona bağlı enfektif olayları azaltmasıdır (5-6). Bir ünite aferez trombosit süspansiyonu, yaklaşık olarak 8 ünite randomize verici trombosit süspansiyonuna eşittir. Havuzlanmış trombosit süspansiyonu ise genellikle 4-6 ünite random verici trombosit süspansiyonunun birleşimiyle oluşturulmaktadır (5).

**Gereç – Yöntem:** Hastanemizde on yataklı Hematoloji Kliniği bulunmaktadır. Ayaktan tedavi - kemoterapi ünitesinde ise otuz beş koltuk bulunmaktadır ve mesai saatleri içerisinde (08.00-16.00) poliklinik hastalarına gününbirlik yatış ile kan transfüzyonu yapılmaktadır. Hastanemizde kan merkezimiz tarafından donasyon yapılmaktadır. Gönüllü donörlerden alınan tam kandan, randomize verici trombositleri elde edilmektedir. Kan merkezimiz aferez trombosit için de mesai saatleri içerisinde donör kabul etmektedir. Bu ürünlere ek olarak ihtiyaç olması durumunda Kızılay'dan havuzlanmış trombosit ürünü temin edilmektedir. Çalışmamızda 2020 yılı boyunca hematoloji kliniği ve ayaktan kemoterapi ünitesinde hematoloji hastalarına yapılan trombosit transfüzyonları incelenmiştir.

**Bulgular:** 2020 yılı boyunca ayaktan tedavi ünitesi ve hematoloji kliniğinde toplam 1557 ünite trombosit takılmıştır. Bu ürünlerin %86,3'ü (1345 ünite) hematoloji kliniğinde yatmakta olan hastalara, %13,7'si ise (212 ünite) ayaktan tedavi alan hastalara kullanılmıştır. Kullanılan trombosit ürünlerinin temin edilme yöntemlerine baktığımızda ise sıklıkla (%61,2) random trombositlerin kullanıldığı tespit edilmiştir. Bunu sırayla %30,7 ile havuzlanmış trombositler ve %7,9 ile aferez trombositler takip etmektedir. Ayaktan hastalarda %63,2 oranında random trombositler kullanılmış olup bunu %32 ile havuzlanmış trombositler takip etmektedir. Yatan hastalarda %60,9 ile random trombositler ve %30,5 havuzlanmış trombositler kullanılmıştır. Donör aferezi açısından incelendiğinde ise yatan hastalarda donör aferezi ile trombosit kullanımı oranı %8,4 ve ayaktan hastalarda %4,7 olarak bildirilmiştir.

**Tartışma - Sonuç:** Aferez ile trombositlerin toplanmasındaki temel amaç ise hastaların az sayıda donör antijenine maruz kalmaları için tek donörden ürün hazırlamaktır. Yatan hastaların ise aferez trombosit donörü bulma oranı ayaktan hastalara göre yüksek bulunmuştur. Bu durum yatan hastaların sıkı takibi ile planlı transfüzyonlar yapılması ve düzenli hasta eğitimi ile açıklanabilir. Deneyimimizde 2019 yılında ayaktan ve yatan hematoloji hastalarında donör aferezi kullanma oranı %19,8 iken 2020 yılında bu oran 7,9'a düşmüştür (7). Bu durum pandemi döneminde donör ve hasta sayısının azalması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Tüm hastalarda random trombositlerin ağırlıklı kullanıldığı görülmüştür. Bu da kan bağışının önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Aferez, trombosit, donör, trombositaferez, ürün, transfüzyon

### Kaynaklar

- Prentice AG, Donnelly JP. Supportive care in the management of leukaemia. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD (eds). Postgraduate Hematology, 5th ed. Blackwell Publishing: 2005:586-602
- Kan bankacılığı, transfüzyon tıbbi ve aferez. Hematolog, 2015
- Mahmood WHW, Rifin NSM, Iberahim S, Mastazamin LT, Mustafa R. Significant reduction in hematological values after plateletpheresis: clinical implication to the donor. Asian Biomedicine, 2011, 5(3), 393-395.
- Thokala RP, Radhakrishnan K, Anandan A, Panicker VK. Recovery of platelet count among apheresis platelet donors, Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 2016, 10(12), EC01.
- Geetha C, Pavani M, Korti P, Jayashankar E, Deshpande AK. Factors affecting platelet yield in single donor plateletpheresis: A single institution experience, Indian Journal of Pathology and Oncology, 2017, 4(1), 23-26
- Kalayoğlu Beşişik S. Tromboferez-Lökaferez, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Herkes İçin Transfüzyon Tıbbi Sempozyum Dizisi, Mayıs 2005, No: 44, 175-188.
- Çam F, Altungayular S, Hindilerden F, Gültürk Erdem G (2020). Hematolojik malignitelerde trombosit süspansiyonu deneyimimiz (Sözel Poster Sunumu) 1 – 3 Ekim 2020 5. Ulusal Kan ve Kemik İliği Nakli Kongresi Bildiri Kitabı Sfy 11-12.

## ■ Pediatrik Konular

## P-21 Referans Numarası: 81

## POLYAMA BK VİRÜSTE İNTRAVEZİKAL PRP YÖNTEMİ İLE TEDAVİ

Yasin Karakuş<sup>1</sup>, Aysha Gadashova<sup>1</sup>, Hakan Sarbay<sup>1</sup>, Özkan Konuk<sup>1</sup>, Zeynep Doğan Yamalhoğlu<sup>1</sup>, Abdullah Avni Atay<sup>1</sup>, Barış Malbora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi

**Giriş:** Polyama BK virüse bağlı hemorajik sistit kemik iliği naklinde bağı-şıklığı baskılanmış hastalarında ciddi morbidite, mortaliteye neden olan ve uzun süre tedavi gerektiren bir komplikasyondur. Bu komplikasyonun tedavi sürecinde antiviral ilaçlar verilmesi ve hidrasyon sağlanması ve mümkünse immünsüpresiflerin kesilmesi veya dozunun azaltılması oldukça önemlidir. Bütün bu tedavilere rağmen virüsün mesane içerisine verdiği hasarı onarmak uzun zaman almaktadır.

Trombosit yönünden özel yöntemlerle zenginleştirilmiş plazma (PRP: *Platelet Rich Plasma*, trombosit zengin plazma) son yıllarda pek çok tıbbi durumda kullanılmaya başlanmıştır. Mesane hasarını kısa sürede iyileştirmek için intravezikal PRP uygulamasını kliniğimizde deneyimledik. Hastalarımızda bu tedavi yöntemi ile mesane onarımında kısa sürede iyileşme gözlemledik.

**Gereç ve Yöntem:** Kalsiyum glukonat monohidrat ve kalsiyum levülinat dihidrat solüsyonu eklenerek aktive edilen PRP, sistoskopi yöntemiyle mesane içerisine girilerek mesane duvarına enjekte edilmiştir. Bu işlem sonrasında sonda ile mesane içerisi boş bırakılarak mesane onarımı sağlanmaya çalışılmıştır.

**Sonuç:** Aktive edilmiş intravezikal PRP yöntemi uygulanmış tüm olgularda kısa sürede iyileşme sağlanmıştır. Bu yöntemin Polyoma BK virüsüne bağlı hemorajik sistitte kullanımının yaygınlaştırılması birçok hasta için yararlı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, kemik iliği nakli, polyoma BK virus, hemorajik sistit, tedavi

Tablo 1.	Olgu 1 (M.T)	Olgu 2 (E.Ç)	Olgu 3 (T.T)	Olgu 4 (Z.B.T)	Olgu 5 (A.S.D)
Nakil Yaşı	11 yaş	4 yaş	18 yaş	8 yaş	10 yaş
Cinsiyet	K	E	E	K	E
Tanı	Talasemi Majör	B-ALL	AML	B-ALL	T-ALL
Verici Tipi	MSD	MUD	MSD	Haploidentik	MUD
Virüsün başlangıç zamanı (gün)	+10	+19	+24	+39	+46
Siklofosamid Kullanımı	Pre-KİT 40 mg/kg gün (4 gün) -Post KİT 10 mg (2 gün)	Kullanılmadı	Kullanılmadı	Pre-KİT 40 mg/kg gün (2 gün)	Kullanılmadı
GvHH varlığı	Cilt grade 2	Cilt grade 2	GIS grade 3 Cilt grade 2	Yok	Cilt grade 2
Kullanılan immünsüpresifler	Siklosporin M. Prednizolon	Siklosporin M. Prednizolon	Siklosporin M. Prednizolon Tacrolimus	Siklosporin	Siklosporin M. Prednizolon
Sidosfovir 5mg/kg	5 doz	3 doz	2 doz	2 doz	5 doz
İntravezikal sidofovir sayısı	5	3	2	2	5
PRP öncesi İntravezikal Koterizasyon	Yapıldı	Yapıldı	Yapıldı	Yapıldı	Yapıldı
PRP Uygulama zamanı (gün)	+71	+50	+65	+40	+66
Hemorajik Sistitin Sonladığı Gün	+84	+54	+72	+45	+72
Hidrasyon (3000 ml/m <sup>2</sup> )	+	+	+	+	+
Mesane irrigasyonu	+	+	+	+	+

## ■ Pediatrik Konular

## P-22 Referans Numarası: 91

## KÖK HÜCRE NAKLİ SÜRECİNDE PERİNEAL EKTİMA GANGRENOZUM

Yasin Karakuş<sup>1</sup>, Esra Kantarkıran<sup>1</sup>, Kubilay Avcılar<sup>1</sup>, Aysha Gadashova<sup>1</sup>, Hakan Sarbay<sup>1</sup>, Abdullah Avni Atay<sup>1</sup>, Barış Malbora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi

**Giriş:** *Pseudomonas aeruginosa* aerob, Gram negatif bir bakteridir ve nemli ortamlarda çoğalır. İmmünsüpresif ve invazif işlemler uygulanan hastalarda ciddi enfeksiyonlara yol açabilir. Aynı zamanda hayatı tehdit eden ciddi nazokomiyal enfeksiyonlarda da etkindir. Ektima gangrenozum, *Pseudomonas aeruginosa* ile ilişkili bir cilt bulgusudur. Bu olgularda enfeksiyonun uygun antibiyotiklerle kontrolü ve cilt bakımı oldukça önemlidir.

**Olgu:** Hemofagositik lenfositik tanısı alan 13 aylık kız hastaya tam uyumlu kardeş vericiden hematopoetik kök hücre nakli yapıldı. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanıldı. Naklin +3. gününde hastada ateşle birlikte perineal bölgesinde keskin kenarlı nekrotik ülserler gözlemlendi. Bu dönemde kan sayımında Hb:8.9 g/dL, Lökosit: 190/μL, lenfosit: 110/μL, nötrofil: 60/μL, PLT: 102.000/μL idi. CRP 29 mg/L (0-6). Biyokimyasal tetkikleri normaldi. Hastadan yara yeri kültürü gönderildi. Fusidik asit ve gümüş sülfadiazinli krem ve günde 4 kez ıslak pansuman yapıldı. Bununla birlikte klinoptilotit'li pudra başlandı. Kateter, perifer ve kateter ucu kültürlerinde *Staphylococcus epidermis*, yara yeri sürüntü kültüründe ise *Pseudomonas aeruginosa* üredi. Linezolid ve vankomisin kesildi. Kolistimetat sodyum ve tazobaktam başlandı. Tazobaktam 17. Kolistimetat sodyum 14. günde kesildi. Yapılan tedavi ve bakım sonrası hastanın genel durumunun, yara yerinin ve nötropenisinin düzelmesi ile birlikte naklin +34. gününde hastaya alt bakımı ve ilaç eğitimi verilerek, haftalık kontrol planlanarak taburcu edildi.

**Tartışma:** Hastamız miyeoablatif rejim ve immünsüpresyon tedavi alması sonucu uzun hastane yatışına bağlı ve süreçte gelişen ektima gangrenozum tedavisi bu olguda diğer hastalara göre zorlukları bulunmaktadır. Bunun temel sebebi nakil sonrası hastanın aldığı kemoterapiye bağlı 2-3 haftalık nötropeni süresi, beslenme bozukluğu ve ishaldir. Engraftman ve sonrasında görülebilecek nakil komplikasyonları nedeniyle bu süreçte hastaya immünsüpresyon vermeye devam edilmesi de süreci zorlaştırmıştır.

*Pseudomonas* ile ilişkili gözlenen deri bulguları sıklıkla folikülit, yara yeri enfeksiyonu ve yeşil tırnak sendromudur. Bakteriyel bir vaskülit olan ektima gangrenozum, *Pseudomonas* sepsisinde ven, arter duvarları ve subkutan dokuya bakterinin yayılması ile gözlenen nadir bir deri bulgusudur. Bu bulgu *Pseudomonas* sepsisi olanların %1-3'ünde ortaya çıkar. Özellikle genital bölge, bacaklar, karın ve ekstremitelerde görülür. Nekroz arterden çok küçük venleri etkililer. Eritemli veya purpurik bir makül olarak başlayan lezyon 12-24 saat içerisinde hemorajik bir büle ve merkezi siyah olan gangrenöz bir ülsere dönüşür. Çok sayıda lezyon olması gecikmiş tedavi ve nötropeni kötü seyir gösteren faktörler olarak tanımlanmıştır.

*Pseudomonas aeruginosa* sepsisinin tanımda ektima gangrenozum yardımcı bir deri lezyonudur. Ayrıca orta kulak iltihabı, ateş, pnömoni, gastrointestinal tutulum, nötropeni ve koagülasyon bozuklukları var ise şüphe güçlenir. Bu klinik özellikler hızlı bir şekilde *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkili uygun antibiyotik tedavi başlanmasını gerektirir. Bazı olgularda antibiyotik tedavisine rağmen lezyonların iz bırakarak iyileştiği bildirilmiştir.

Sağlıklı çocuklarda bildiren *Pseudomonas aeruginosa* sepsisini özetleyen 73 olgunun sunulduğu bir yayında deri lezyonları, ateş, ishal, pnömoni ve şok gözlenen bulgular olmuştur. Ölüm oranı ise %55 civarında saptanmıştır. Olgumuzda kullandığımız klinoptilotit içeren pudranın yara yeri iyileştirmede hızlı ve etkin olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak *Pseudomonas aeruginosa* immünsüpresif kullanan nötropenik hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açabileceği ve ektima gangrenozum gibi cilt lezyonlarına yol açabileceğini vurgulamak amaçlanmıştır. Yara yeri iyileşmesindeki klinoptilotit'li pudranın bu tür hastalarda etkili olabileceği gözlemlenmiştir. Bu pudranın etkinliğinin kanıtlanabilmesi için daha detaylı çalışmalar yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Kemik iliği nakli, çocuk, *Pseudomonas aeruginosa*, ektima gangrenozum



**Kaynaklar**

Viola L, Langer A, Pulitano S, et al. Serious pseudomonas aeruginosa infection in healthy children: case report and review of literature. *Pediatr Int* 2006; 48: 330-3. Goolamali SI, Fogo A, Killian L, et al. Ecthyma gangrenosum: an important feature of pseudomonal sepsis in a previously well child. *Clin Exp Dermatol* 2008; 34: e180-2.



Resim 1. Perinal bölgede keskin nekrotik ülserler



Resim 2. Tedavi ve bakım sonrası cilt bulgularında gerileme

**Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi****P-23****Referans Numarası: 95****OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ENGRAFMAN SENDROMU, OLGU SUNUMU**

**Gülten Korkmaz<sup>1</sup>, Selin Merih Uurlu<sup>2</sup>, Derda Gökçe<sup>1</sup>, Funda Ceran<sup>1</sup>, Simten Dağdaş<sup>1</sup>, Gülsüm Özet<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

<sup>2</sup>Niğde Ömer Halisdemir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

**Giriş:** Kök hücre nakli (KHN) sonrası engraftman sendromu (ES) %5-79 oranında bildirilmiştir (1). Tanı kriterleri arasında deri döküntüsü, ateş, pulmoner ödem, hepatik disfonksiyon, renal yetmezlik, kilo artışı ve geçici ensefalopati tablosu bulunmaktadır. Biz de olog kök hücre nakli sonrası engraftman sendromu gelişen vakamızı sunuyoruz.

**Vaka:** 65 yaşında erkek hasta, Şubat 2020'de Ig G lambda multiple myelom tanısı aldı. Anemi ve kemiklerde multipl litik lezyonları olan hasta 3 kür VCD sonrası kontrol kemik iliğinde %40 plazma hücresi saptandı VRD tedavisine geçildi. 4 kür VRD sonrası parsiyel yanıt alındı ve Ocak 2021'de 140 mg/m<sup>2</sup> melfalan hazırlama rejimi ile olog KHN yapıldı. Nakil sonrası 11. günde nötrofil ve 12. günde trombosit engraftmanı oldu. Naklin 13.gününde ateş, kilo artışı, döküntü, ishal şikayeti ve başka bir nedenle açıklanamayan dalgalı ensefalopati tablosu gelişti. Hastanın ateş nedenini dışlamak için kültürleri alındı ancak enfeksiyöz bir odak saptanmadı. CRP artışı görüldü (21,3 mg/dl) ve prokalsitonini normaldi. Spitzer kriterlerine göre değerlendirildi ve engraftman sendromu tanısı ile 3 gün 1 mg/kg dozunda metilprednizolon (MP) verildi. Şikayetleri gerilemesi üzerine doz azaltımı yapılmadan kesildi ancak 4 gün sonra döküntü, ateş, kilo artışı ve ensefalopati tablosu tekrarladı, tekrar MP başlandı ve doz azaltılarak 1 haftada kesildi. Hastanın şikayetleri tamamen kaybolduğu görüldü.

**Tartışma:** ES hem olog hem allojenik KHN sonrası görülebilmektedir. Görülme sıklığı farklı çalışmalarda %5-79 gibi geniş bir aralıkta bildirilmiştir. Bunun nedeni semptomların başka nedene bağlanması veya gözden kaçırılması olabilir. Literatürde ES nötrofil engraftmanının 4 gün öncesi ile bir gün sonrasına kadar olabileceği bildirilmiştir (1). Bizim vakamızda literatürle uyumlu şekilde nötrofil engraftmanından bir gün sonra ES gelişti. Literatürde farklı tanı kriterleri kullanılmış olup sıklıkla Spitzer ve arkadaşlarının tanımladığı kriterler kullanılmaktadır (2). Buna göre; nonenfeksiyöz ateş, ilaçlara bağlı olmayan döküntü ve non kardiyojenik pulmoner ödem majör kriterler; hepatik disfonksiyon, renal yetmezlik, kilo artışı ve başka sebeple açıklanamayan geçici ensefalopati ise minör kriterler olarak tanımlanmıştır. Tanıda 3 major veya 2 majör 1 minör kriterin olması şartı aranmaktadır. Farklı çalışmalarda bunlara ek olarak non enfeksiyöz diyare, CRP artışı, IL-6 artışı gibi klinik ve laboratuvar bulguların da olabileceği belirtilmiştir (3). Bizim vakamızda da Spitzer kriterleri dikkate alınacak olursa 2 major ve 2 minör kriteri mevcuttu. Eş zamanlı olarak prokalsitonin normalken; CRP artışı vardı. Tedavide genellikle 1-2 mg/kg / gün dozunda 2-7 gün arasında MP kullanılmış olup doz azaltımı yapılarak veya yapılmadan kesilmiştir (2). Bir çalışmada uzamış steroid tedavisinin ensefalopati riskini artırabileceği öne sürülmüştür (4). Biz de vakamıza 1 mg/kg/gün dozunda MP başladık ve semptomların gerilemesi nedeniyle 3. günde kestik ancak şikayetlerin tekrarlaması üzerine tekrar başladık ve 1 haftada doz azaltarak kestik. Tanı için tanımlanan kriterler nakil sonrası pek çok duruma bağlı görülebileceğinden, bunların bir arada görülmesi ve nakil günleri göz önüne alınarak ES gözden kaçırılmaması açısından dikkatli olunmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Myelom, Olog Kök Hücre Nakli, Engraftman Sendromu

**Kaynaklar**

- 1- Grant et al. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplant: A review of the literature. *Clinical Transplantation*. 2020;34:e13875.
- 2- Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:893-898.
- 3- Chang L, Frame D, Braun T et al. Engraftment syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1407-1417
- 4- Hong KT, Kang HJ, Kim NH et al. Peri-engraftment syndrome in allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(4):523-528



## Pediatrik Konular

## P-24 Referans Numarası: 96

## T-ALL Lİ YÜKSEK RESKLİ BİR HASTADA CR1'DE YAPILAN NAKİL SONRASI GRAFT YETMEZLİĞİ NEDENİYLE YAPILAN BAŞARILI İKİNCİ NAKİL

Adalet Meral Güneş<sup>1</sup>, Melike Sezgin Evim<sup>1</sup>, Salih Güler<sup>1</sup><sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sabahattin Gazioglu Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Hastanesi

**Amaç:** Malign hematolojik bozukluklarda Allo-HKHN sonrası greft yetmezliği olan hastalarda genel sağkalım, greft başarısızlığı olmayanlara göre önemli ölçüde daha düşüktür. Zayıf greft fonksiyonunu birincil greft yetmezliğinden ayırt etmek önemlidir. Kemik iliğinden birinci Allo-HKHN sonrası ikincil greft yetmezliği / zayıf greft fonksiyonu görülen hastanın periferik kök hücre kaynaklı başarılı ikinci Allo-HKHN naklini sunmak istedik.

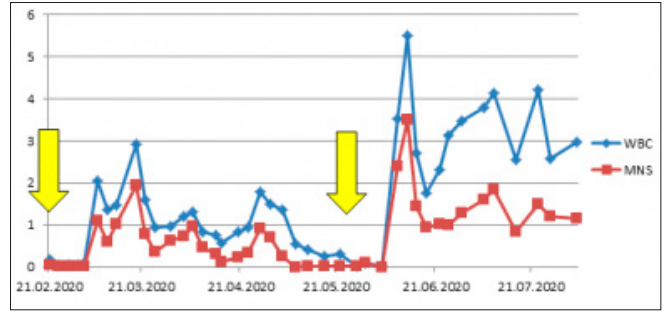
**Olgu:** T-ALL nedeniyle tedavi edilen hasta 8. gün steroid yanıtı kötü, 15. gün kemik iliği M3 olduğu için CR1'de HLA tam uyumlu kardeşinden (10/10) allojenik HKHN yapılmak üzere transplantasyondan 8 gün önce yatırıldı. Donör-hasta arasında majör kan grubu uyumsuzluğu vardı. Hazırlama rejimi olarak; TBI ve Etoposide verildi. Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) profilaksisi için siklosporin A kullanıldı. Hastanın PPD'si sınırdışı pozitif olduğu için Izoniyazid (INH) tedavisi nakil öncesi başladı. Kl kaynaklı  $4,53 \times 10^6$ /kg CD34 hücre sayısı ile nakil yapıldı. Myeloid engraftmanı +16. gün, trombosit engraftmanı +41.gün oldu. +1. günden itibaren saçlı deri, yüz ve gövdenin üst kısımlarında makulopapuler döküntüleri gelişti. Tablo ilaç erüpsiyonu olarak değerlendirildi ve INH tedavisi +4. günde kesildi. Döküntüleri tamamen kayboldu. +3. günde makroskopik hematürisi gelişti, mikrobiyolojik taramaları negatif saptandı, hazırlama rejimine bağlı hemorajik sistit olarak düşünüldü. Konservatif tedaviyle geriledi. +12. günde grade I gastrointestinal-GVHH, +19. günde cilt GVHH gelişti, sadece lokal tedavi ile bulgular geriledi. +30, +48, +56.günlerde bakılan kimerizm sonuçları sırası ile %98, %97.6, % 82.3 şeklinde düşüş gösterdi. Tüm morfolojik değerlendirmelerde hasta remisyondaydı. +60. gün hastanın kan grubunun donör olarak değiştiği saptandı. Hastanın bisitopenisi devam ettiği için granülosit koloni stimule edici faktör (G-CSF), trombosit ve eritrosit transfüzyonu almaya devam etti. Hastada bu bulgularla sekonder engraftmant yetmezliği/zayıf greft fonksiyonu düşünüldü. Immunsupresif tedavisi +69. gün kesildi. +76.gün ve +84.gün kemik iliğinden kimerizm sırasıyla % 41,3 ve % 15,3 saptandı. Kimerizm düşmesi ile birlikte biopside kemik iliğinin hiposellüler, aplastik ancak blastik olmadığı görüldü. Hastaya G-CSF, Eritropoetin ve eltrombopag verilmesine rağmen rekonstrüksiyon olmadı. PCR-MRD negatif saptandı. Hasta zayıf engraftmant ve greft yetmezliği olarak değerlendirildi, +102. günde Siklofosomid, Fludarabin ve ATG ile hazırlama rejimi sonrası tam uyumlu (10/10) diğer kardeşinden periferik kan kaynaklı 2. Allo-HKHN (CD34  $8,1 \times 10^6$ /kg) yapıldı. +11. gün myeloid engraftmanı, +24.gün trombosit engraftmanı oldu. Engraftman sendromu gelişmeyen hasta bu süreçte toplamda 2 kere eritrosit suspansiyonu 15 kere Trombosit suspansiyonu aldı. İzlemede sorun gelişmeyen hasta halen sağlıklı ve poliklinik kontrollerine devam etmektedir.

**Tartışma:** Zayıf greft fonksiyonu, düşük hayatta kalma oranlarına neden olabilen ölümcül bir komplikasyondur. Çalışmalarda ikinci Allo-HCST'den sonra genel sağkalım oranı %11-%28 arasında bildirilmiştir. İkincil nakilin aynı donörden mi farklı bir donörden mi yapılacağı, kullanılacak hazırlama rejimi karar verilmesi gereken önemli noktalar dır.

**Anahtar kelimeler:** Transplantation, Delayed Graft Function,

## Kaynaklar

- Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Zehra Narli Ozdemir, Sinem Civriz Bozdağ Transfusion and Apheresis Science 57 (2018) 163-167
- Ferra et al. Outcome of graft failure after allogeneic stem cell transplant: study of 89 patients. Leuk Lymph, 56 (3) (2015), pp. 656-662
- Federico M. Samuel R J Sanz T Cell-Depleted Related HLA-Mismatched Peripheral Blood Stem Cell Transplantation as Salvage Therapy for Graft Failure after Single Unit Unrelated Donor Umbilical Cord Blood Transplantation Biology of Blood and Marrow Transplantation. Volume 20, Issue 7, July 2014, 1060-1063



Şekil 1. Hatanın I. ve II. HKHN sonrasında lökosit (WBC) ve MNS değerleri.

## Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

## P-25 Referans Numarası: 98

## HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI TROMBOTİK MİKROANJİOPATİ GELİŞEN AKUT LENFBLASTİK LENFOMA OLGUSU

Ünal Atas<sup>1</sup>, Ece Vural<sup>1</sup>, Fadime Nurcan Alhan<sup>1</sup>, Utku İltar<sup>1</sup>, Orhan Kemal Yücel<sup>1</sup>, Ozan Salim<sup>1</sup>, Levent Üндar<sup>1</sup><sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), genellikle malign olmak üzere birçok hematolojik hastalıkta önemli bir tedavi seçeneğidir. Ancak hastalarda HKHN ile birlikte birçok nakil ilişkili komplikasyon gelişebilmektedir. Bu komplikasyonların bir kısmı önemli bir morbidite veya mortalite nedeni olabilmektedir. Mikroanjiopatik hemolitik anemi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve nörolojik semptomların bir arada bulunduğu nakil ilişkili trombotik mikroanjiopati (NI-TMA), diğer HKHN ilişkili komplikasyonlar ile de karışabileceğinden tanı süreci ve yönetimi zor olan mortalitesi de yüksek bir komplikasyondur. Burada allojenik HKHN'nin ikinci ayında NI-TMA gelişen olguyu sunuyoruz.

**Olgu:** Hipertansiyon, astım ve romatoid artrit tanıları bulunan 55 yaşındaki kadın hasta takipli olduğu klinikten tarafımıza pansitopeni nedeni ile yönlendirildi. Yapılan inceleme ile hasta Ph kromozomu pozitif B-ALL tanısı aldı. İndüksiyon tedavisi olarak HyperCVAD kemoterapi protokolü ve imatinib başlandı. Aile içi donör bulunamayan tam remisyondayki hastaya, akraba dışı 9/10 uyumlu donörden myeloablatif hazırlama rejimi FLU-BU (fludarabin 40 mg/m<sup>2</sup>/4gün, busulfan 0,8/kg/4gün) uygulanarak HKHN yapıldı. Graft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisinde ATG, siklosporin ve metotreksat kullanıldı. Nakil sonrası 13. günde nötrofil engraftmanı olan hastada 23. günde akut cilt GVHH gelişti. Steroid tedavisi başlanmasından önce birlikte lezyonları kontrole altına alınan hasta taburculuktan 1 hafta sonra ishal şikayeti olması üzerine gastrointestinal GVHH ön tanısı ile yeniden yatırıldı. Endoskopik görüntüleme ve biyopsi sonrası steroid dozu artırılan ve siklosporin tedavisine devam edilen hastaya rüksolitinib başlandı. İshal miktarında gerileme olan hastada derin trombositopeni, LDH yüksekliği ve periferik yaymada şistositler izlendi. Hastada NI-TMA düşünüldü. NI-TMA etyolojisinde kalsinörin inhibitörleri, akut GVHH, enfeksiyöz durumlar rol oynayabileceği için siklosporin yerine MMF'e geçildi, GVHH tedavisine devam edildi ve CMV viremi tespit edilerek valgansiklovir tedavisi başlandı. Ek olarak terapötik plazma değişimi başlanan hastanın gönderilen ADAMSTS13 aktivitesi normal saptandı. Bu süreç zarfında karın ağrısı, lipaz yüksekliği ve ardından gastrointestinal sistem kanaması gelişen hastanın orali kapatıldı, endoskopi ve kolonoskopide kanama odağı saptanamadı. Takipte kanamayla birlikte hipoksi ve hipotansiyona ikincil myokard enfarktüsü gelişen hastaya yoğun kan tranfüzyonu yapıldı. MAHA bulguları devam eden hastada ek olarak renal yetmezlik ve proteinüri klinik tabloya eklendi. Sol üst ekstremitte derin venlerinde tromboz da gelişti. Bir süre sonra bilinç değişikliği gelişen hastanın santral sinir sistemi görüntülemesinde patoloji saptanmadı. ADAMSTS13 aktivitesi normal olan, NI-TMA kliniği daha net olarak çıkan ve plazma değişiminden belirgin fayda görmeyen hastaya endikasyon dışı başvuru ile ekulizumab tedavisi başlandı. Ancak henüz tedavinin birinci haftasında olan hasta genel durum bozukluğu ve çoklu organ yetmezliğinden exitus oldu.

**Tartışma:** Nİ-TMA patofizyolojisinde endotelial hasar sonrası meydana gelen mikrotrombüsler rol oynamaktadır. Genellikle hazırlama rejimleri, kalsinörin inhibitörleri, enfeksiyonlar veya GVHD gibi tetikleyici bir faktör olmaktadır. Sıklıkla böbrek, akciğer, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem etkilenmektedir. Kesin tanısı doku biyopsisi ile olsa da bu hasta grubunda zor olabileceğinden, çeşitli klinik ve laboratuvar kriterleri kullanılarak Nİ-TMA teşhisine yardımcı olacak algoritmalar oluşturulmuştur. Tedavi sürecinde tetikleyici faktörlerin düzeltilmesi ilk aşamada yapılması gerekmektedir. Tedavi sürecinde ön plana çıkan seçenekleri terapötik plazma değişimi, ekulizumab, defibrotide, rituksimab gibi görünmektedir. Yönetimi zor ve mortalitesi yüksek nakil ilişkili bir komplikasyondur. Bu yüzden erken tanı ve tedavi stratejisini erken belirleme hayati önem arz etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Trombotik Mikroanjyopati

## ■ Pediatrik Konular

P-26

Referans Numarası: 109

### MALİGN İNFANTİL OSTEOPETROZİS OLGUSUNDA ERKEN DÖNEMDE TANI VE NAKİLİN ÖNEMİ

Özlem Tüfekçi<sup>1</sup>, Altuğ Koç<sup>2</sup>, Ayhan Abacı<sup>3</sup>, Handan Güleriyüz<sup>4</sup>, Şebnem Yılmaz<sup>1</sup>, Hale Ören<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı

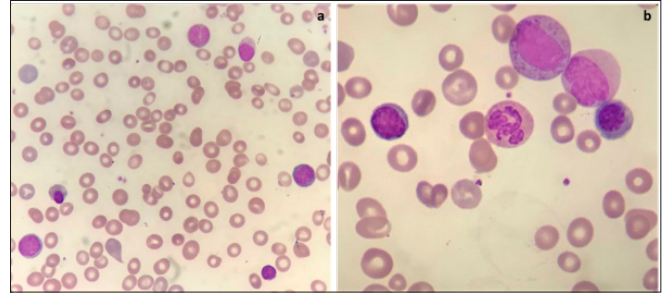
<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı

Malign infantil osteopetrozis; osteoklast rezorpsiyonunun azalması ve kemik yapımının artışı ile karakterize, otozomal resesif geçişli nadir bir genetik hastalıktır. Klinik tabloda; kemik metabolizması bozukluğu yanı sıra kemik iliğinde yeterli alanın olmaması nedeni ile ekstremiteler hematopoez ve lökoeritroblastozis bulguları mevcuttur. Alttı yatan mutasyon ile ilişkili birçok alt tipi belirlenmiş olan bu hastalığın çoğu tipinde hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ile kemik metabolizması bozuklukları ve kemik iliği yetmezliği düzeltilmektedir. Burada beş aylık iken malign infantil osteopetrozis tanısı alan ve genetik tanısı kesinleşince HKHN hazırlıkları kısa sürede başlanan bir kız hasta sunulmuştur.

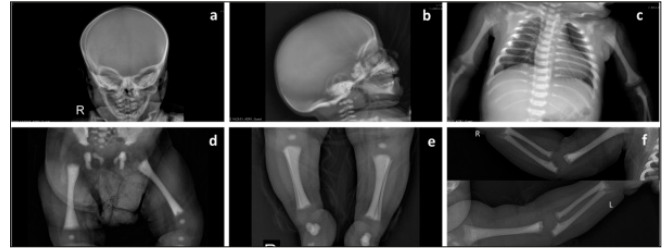
Beş aylık kız hasta beslenme güçlüğü nedeni ile çocuk acil servise getirildi. Fizik incelemede ön fontanel genişliği, atipik yüz görünümü, hepatosplenomegali ve yapılan tetkiklerinde lökositoz, anemi, trombositopeni, fosfor düşüklüğü ve alkalen fosfat yüksekliği saptandı. Periferik yayma; gözyaşı hücreleri, polikromazi, miyeloid ve eritroid seriyeye ait öncül hücrelerinin varlığıyla lökoeritroblastozis ile uyumlu olarak bulundu (Resim 1). Mevcut klinik bulgularla malign infantil osteopetrozis ön tanısı düşünülen hastanın buna yönelik yapılan direkt grafi incelemelerinde kemik dansitede artış ve raşitik bulgular (osteopetrorickets) dikkati çekti (Resim 2). Hematolojik ve endokrin anormallikler yanı sıra olası nörolojik, göz ve işitme komplikasyonları nedeni ile ilgili bölümler tarafından değerlendirildi ve multidisipliner olarak takibe alındı. Bir ay içerisinde sonuçlanan genetik mutasyon analizinde patojenik homozigot *TCIRG1* mutasyonu saptanan hastanın HKHN endikasyonu kesinleşmiş oldu. Aile içi doku taramasında babanın 10/10 uyumlu bulunması üzerine HKHN için hazırlıklara başlandı.

Malign infantil osteopetrozis: alttı yatan mutasyon ile ilişkili olarak birçok alt tipinin HKHN ile başarılı bir şekilde tedavisinin mümkün olduğu bir genetik hastalıktır. *TCIRG1* mutasyonu saptanan bazı hastalarda, hastamızda da olduğu gibi paradoksik olarak raşitizm bulguları da eşlik etmektedir. Bu hastalarda, genetik tanının bir an önce kesinleştirilip gerekli hazırlıklara hemen başlanması HKHN başarısı açısından çok önemlidir. HLA tam uyumlu nakil yapılan hastalarda 5 yıllık hastaliksız yaşam oranı %88 olarak saptanmış ancak nakil yapılan yaşı 10 aydan büyük olması durumunda önemli oranda graft rejeksiyonu ve kimerizm kaybı olduğu bildirilmiştir. Hastamızın da bir ay içinde genetik tanısı kesinleşmiş, HLA tam uyumlu donörü bulunmuş ve altıncı ayında nakil hazırlıklarına başlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** malign infantil osteopetrozis, hematopoetik kök hücre nakli, osteopetrorickets



Resim 1. Periferik yaymada polikromazi, gözyaşı hücreleri, çekirdekli eritrosit ve myeloid öncül hücreleri (lökoeritroblastozis) (Wright boyası, x100 objektif)



Resim 2. Kafatası (a,b), göğüs (c) ve ekstremiteler (d-f) direkt grafileri. Tüm direkt grafilerde kemik dansitede artış, skleroz; alt ve üst ekstremitelerde eşlik eden raşitizme bağlı periost reaksiyonu ve metafizyal genişleme; alt ekstremitelerde Erlenmeyer flask deformitesi.

## ■ Enfeksiyöz Komplikasyonlar

P-27

Referans Numarası: 115

### ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTADA GELİŞEN FUSARIUM ENFEKSİYONUNUN AMFOTERİSİN B VE VORİKONAZOL İLE BAŞARILI TEDAVİSİ

Funda Tekkeşin<sup>1</sup>, Suar Çakı Kılıç<sup>1</sup>, Büşra Kara Yiğit<sup>1</sup>, İlkin Zindancı<sup>2</sup>, Ebru İttr Zemerhi<sup>3</sup>, Begüm Şirin Koç<sup>1</sup>, Ülkü Miray Yıldırım<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi

<sup>2</sup>Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Bölümü

<sup>3</sup>Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü

**Giriş:** Fusarium, insanlarda lokal veya dissemine enfeksiyonlara neden olan saprofit ve oportunistik patojen bir mikroorganizmadır. Dissemine Fusarium enfeksiyonu immünkompromize hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Burada, Aplastik anemi nedeni ile allojeneik kök hücre nakli yaptığımız hastada dissemine Fusarium enfeksiyonunun Amfoterisin B ve Vorikonazol ile başarılı tedavisi sunulmuştur.

**Vaka:** Dokuz yaşında kız hasta, aplastik anemi tanısı ile tam uyumlu kız kardeşinden allojeneik kök hücre nakli yapılması amacı ile merkezimize yönlendirildi. Hazırlama rejiminde Fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup>/gün, 5 gün boyunca), siklofosamid (50 mg/kg/gün, 4 gün boyunca) ve mesna kullanıldı. GVHD profilaksisi amacı ile ATG (30 mg/kg), Metotreksat, folinik asit ve siklosporin (3 mg/kg/gün) kullanıldı, ancak siklosporin ile alerjik reaksiyon gelişmesi nedeni ile takrolimusa geçildi. Hastanın -3. Günde ateşinin olması nedeni ile sefepim tedavisi başlandı ancak ateş yüksekliği devam eden hastaya sefepim kesilerek meropenem ve teikoplanin başlandı. +5. Günde G-CSF başlandı. +6. Günde vücudunda kaşıntılı, eritemli, ortası püstüler döküntülerin ortaya çıkması nedeni ile kültürleri alınarak amfoterisin B tedavisi başlandı. Tüm vücudunda döküntülerin artması nedeni ile biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede PAS (+), septalı, hyalin hif ve sporları "muz" şeklinde; Fusarium ile uyumlu olarak izlendi. Hastaya ateşinin devam etmesi nedeni ile vorikonazol eklendi. Ateşleri kontrol altına alınan hastanın gönderilmiş olan mantar kültüründe üreme olmadı. Amfoterisin B 15 güne tamamlanarak kesildi. Vorikonazol tedavisi +24. Günde oral forma geçildi. Hastanın izlemi 11 aydır, tam kimerik devam etmektedir.

**Sonuç:** Fusarium enfeksiyonu, özellikle kök hücre nakli yapılan hastalarda, tanısı zor, uygun zamanda ve uygun şekilde tedavi edilmediği durumda mortalitesi yüksek, nadir patojenlerdendir. Tedavisi hakkında belirgin bir



konsensus sağlanamamış olmasına rağmen hastamızda erken dönemde düşünülerek Amfoterisin B ve vorikonazol ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

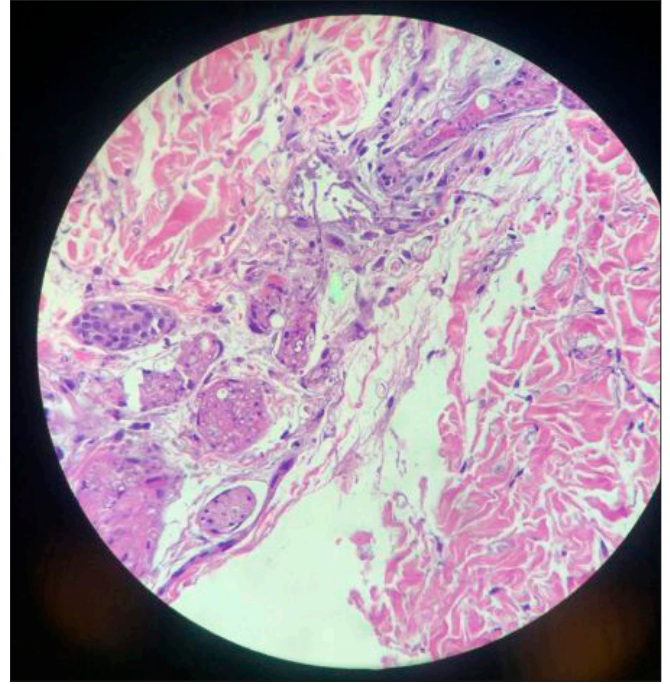
**Anahtar kelimeler:** allojenik kök hücre nakli, aplastik anemi, Fusarium

#### Kaynaklar

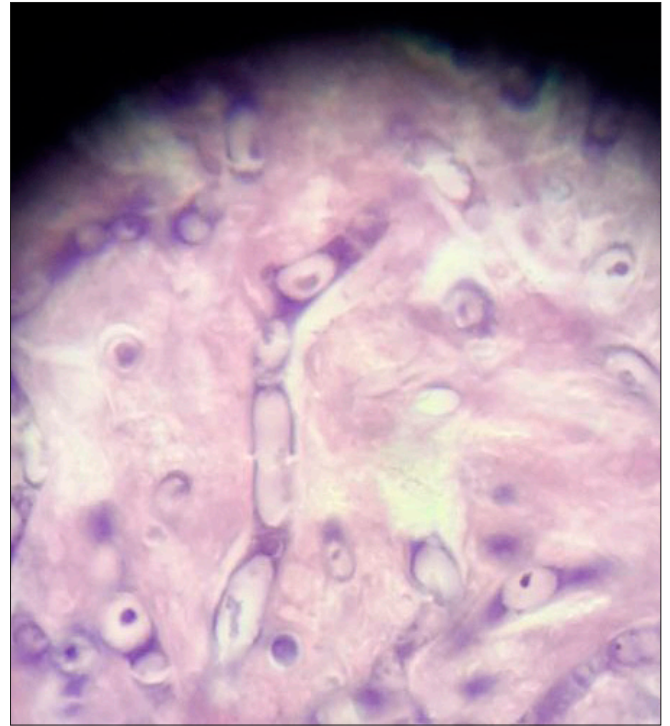
- 1-Marcio Nucci, Kieren A Marr, Flavio Queiroz-Telles ve ark. Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2004 May 1;38(9):1237-42
- 2-Ping Cheng, Fankai Meng, Donghua Zhang. Fatal Fusarium solani infection after stem cell transplant for aplastic anemia. Exp Clin Transplant. 2014 Aug;12(4):384-7
- 3-Gulsum Tezcan, Betil Ozhak-Baysan, Ana Alastruey-Izquierdo ve ark. Disseminated fusariosis caused by Fusarium verticillioides in an acute lymphoblastic leukemia patient after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Clin Microbiol. 2009 Jan;47(1):278-81.



tüm vücutta Fusarium yaygın döküntüler



Fusarium, histopatolojik görünüm



Fusarium, hiflerin saptalı görünümü

**Allojenik kök hücre nakli yapılan hastada gelişen Fusarium enfeksiyonunun Amfoterisin B ve Vorikonazol ile başarılı tedavisi**

## ■ Hematopoietik Kök Hücreler

**P-28 Referans Numarası: 118****NADİR GÖRÜLEN SKLEROMİKSÖDEM TANILI BİR OLGUNUN OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE TEDAVİSİ**

Tarık Onur Tiryaki<sup>1</sup>, İpek Yönel Hindilerden<sup>1</sup>, Mustafa Murat Özbalak<sup>1</sup>, Dilek Özden Özlük<sup>1</sup>, Fehmi Hindilerden<sup>2</sup>, Burçe Can Kuru<sup>3</sup>, Meliha Nalçacı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

**Giriş:** Skleromiksödem, generalize ve sklerodermoid liken miksödematozis veya diğer adıyla Arndt-Gottron Hastalığı olarak bilinen nadir görülen bir hastalıktır. Papiller dermiste yer alan infiltratif münöz birikimlerle birlikte monoklonal gamopatinin eşlik etmesi hastalığın temel özelliğidir. Mevcut lezyonlar gastrointestinal sistem, kardiyovasküler, pulmoner, santal sinir sistemi, üriner sistem gibi farklı lokalizasyonlarda gelişebilmektedir. Histopatolojik incelemede münöz birikimi, fibrozis ve fibroblast proliferasyonu ile monoklonal gamopati olmasının yanında tiroid patolojisinin eşlik etmemesi başlıca bulgulardır. Nadir görülen bir hastalık grubu olması nedeniyle tedavide net bir yaklaşım bulunmamaktadır. Tedavi seçenekleri arasında steroid, intravenöz immünglobulin (IVIG), melfalan, klorambusil, kemoterapötik ajanlar, retinoidler, siklofosamid, plazmaferes, talidomid, hidroksiklorokin, radyoterapi ve otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) yer almaktadır.

Bu bildiriye, talidomid ve IVIG tedavisi ile kısmi yanıt ardından OHKHN uygulanan skleromiksödem tanılı bir olgunun paylaşılması hedeflenmiştir.

**Olgu:** 46 yaşında erkek hasta. Yaklaşık bir yıldır olan kollardan başlayıp, kulak kepçesi, burun ve yüze yayılan sert makülopapüler cilt lezyonları nedeniyle başvurdu (Şekil 1). Kan sayımı, biyokimya tetkikleri, hepatit ve sfiliz serolojisi normal saptanan hastanın cilt, cilt altı punch biyopsisinde münöz birikiminin eşlik ettiği granümatöz dermatit saptandı. Serum immünfiksasyon elektroforezinde IgG lambda tipi monoklonal gamopati ve serum serbest kappa/serbest lambda oranı 0.29 saptandı. Kemik iliği biyopsisinde CD138 plazma hücre oranı %7-8, lambda zinciri baskın birikim izlendi. Endokrinopati açısından incelemede özellik gözlenmedi. Amiloidoza yönelik yapılan cilt altı yağ aspirasyonunda özellik saptanmadı. Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) ve Skleromiksödem tanısı konulan hastaya endikasyon dışı onay ile, 2 g/kg dozunda 28 günde bir IVIG tedavisi ile birlikte talidomid 50 mg/gün tedavisi başlandı. 3 kür tedavi ile kısmi yanıt alınmasının ardından siklofosamid ve G-CSF ile (15x10<sup>6</sup>/kg CD34 hücre) kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Ardından melfalan (200 mg/m<sup>2</sup>) ile OHKHN uygulandı. Nakil sonrası 1. ayda mevcut lezyonlarında belirgin regresyon gözlenen hasta (Şekil 2), halen tarafımızca izlenmektedir.

**Tartışma:** Skleromiksödem oldukça nadir görülen ve ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir hastalık grubudur. Günümüzde net bir fikir birliği olmaması nedeniyle tedavisi tartışmalıdır. Kliniğimizde talidomid ve IVIG tedavisi ile kısmi yanıt elde edildikten sonra OHKHN ile konsolide edilen bir olguyu paylaştık. Hastanın komorbiditesi, hastalığın dağılımı ve klinisyenin deneyimleri tedavi seçiminde önemli faktörlerdir.

**Anahtar kelimeler:** Skleromiksödem, Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Arndt-Gottron Hastalığı



Şekil 1. Skleromiksödem tanılı olguda tedavi öncesinde yüz, kulak kepçesi ve ön kolda görülen makülopapüler sert cilt lezyonları



Şekil 2. Skleromiksödem tanılı olgunun otolog kök hücre nakli sonrası 1. ayında yüz ve kulak kepçesinin görünümü

## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

**P-29 Referans Numarası: 120****STERÖİD REFRAKTER AKUT GASTROİNTESTİNAL SİSTEM GRAFT VS HOST HASTALIĞINDA ALFA 1 ANTİTRİPSİN ETKİNLİĞİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Yaşa Gül Mutlu<sup>1</sup>, Berrin Balık Aydın<sup>1</sup>, Hüseyin Saffet Beköz<sup>1</sup>, Ömür Gökmen Sevinçlik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medipol İstanbul Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Steroide dirençli akut GIS GVHH'si allojeneik KHN'nin yönetimi güç ve potansiyel hasar bırakıcı etkilerinden birisidir. Pek çok değişik ilaç seçeneği gündeme gelmiş olsa da tedavisi standardize edilememiştir.

**Amaç:** Ünitimizde tedavi edilmiş, hem steroid hem de Ruxolitinib gibi ek tedavi yöntemlerine direnç geliştirmiş iki, ön planda GIS tutulumunun hakim olduğu allojeneik KHN sonrası akut GVHH geliştirmiş olgumuzda Prolastin C (Alfa 1 Antitripsin) deneyimimizi sunmak istedik.

**Sonuçlar:** İlk olgumuz 48 yaşında, yüksek riskli primer miyelofibrozis tanısı ile tam uyumlu kardeşinden azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi ile allojeneik nakil yapılmış olan erkek hastamızdır. Naklin 44.gününde rutin takiplerinde yeni gelişen cilt döküleri ve ishal yakınması olan hasta akut GVHH ön tanısı ile yatırıldı ve eş zamanlı kolonoskopisi planlandı. Yaygın ülser lezyonları olan hastanın alınan biyopsi örneklerinin ülserasyon, yaygın kript kaybı, apoptotik kript abseleri, kriptlerde artmış apoptozisi akut GVHH evre 4/4 ile uyumlu rapor edilmesi üzerine hastaya siklosporin tedavisine ek olarak metilprednizolon 2 mg/kg/gün dozunda başlandı. Steroid tedavisinin 5.gününde günlük ishal sayısı ciddi artış gösteren hastanın tedavisine fotoferez eklendi ve Ruxolitinib 2\*10 mg hedef dozunda başlandı. Siklosporin, yüksek doz steroid, ideal dozda Ruxolitinib ve fotoferez tedavilerine ishal yanıtı değişken olan ve kontrol kolonoskopilerinde yaygın derin ülser alanları sebat eden hastaya endikasyon dışı onam ile akut ağır gastrointestinal sistem GVHH'nin 21. Gününde Prolastin-C 60 mg/kg dozunda 1., 4., 8., 12., 16., 20., 24. Ve 28. günlerde uygulandı. Uygulamalar sonunda günlük 20'lere varan ishal sayısı günde 2-3 'e kadar düştü ve hatta forme gayta çıkışı gözlenebildi. Prolastin kesilmesi sonrasında bir süre iyilik halini koruyan hastada tekrar sulu ishal yakınması başladı ve yapılan kolonoskopisinde ülser lezyonlarda sayıca artış izlendi. Lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinde CMV koliti ve mantar hif yapıları ve yoğun fungal sporlar izlendi. GVHH gerilemesine rağmen enfeksiyöz koliti olan hastaya yoğun destek tedavisi ile hem CMV kontrolü hem de mantar enfeksiyonu kontrolü amaçlı çoklu antiviral ve antifungal tedavi başlandı. Antiviral tedavinin etkisi ile sitopenileri de gelişen hasta sitopenik dönemde geliştirdiği bakteriyel septisemi nedeni ile naklin 174. gününde kaybedildi.

İkinci olgumuz ise 27 yaşında flt3 itd mutasyonu gösteren, ilk indüksiyon tedavisi (7+3 rejimi) ile yanıt elde edilerek allojeneik KHN amacı ile



yönlendirilmiş, fakat verici taranması aşamasında nüks hastalığı gelişen ve bu nedenle aldığı FLAG rejimine de direnç göstermesi üzerine, Azasitidin-Gilteritinib ve Venetoclax tedavisi ile remisyon elde edilerek 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden, miyeloablatif hazırlık rejimi ve ATG eki ile allojeneik KHN uyguladığımız erkek hastamızdı. Hastanın naklin 20. gününde cilt döküleri ve 27. gününde de yüksek doz metilprednizolon tedavisi altında günde 7-8 adeti bulan bol miktarda sulu ishal yakınması oldu. Halihazırda steroid tedavisi altında iken patolojik kanıtlı gis GVHH'ı gelişmesi nedeni ile hastaya Ruxolitinib tedavisi endikasyon dışı onam alınarak 2\*10 mg/gün dozunda başlandı. Ek olarak fotoferez ve yine süreç içerisinde dirençli GVHH nedeni ile Etanercept, tedavileri de uygulanan hastada ishal sayısı günde 4 kerenin altına indirilemedi ve şiddetli karın ağrısı ve kolonoskopik bulgular da sebat etti. Ağrılı ishali devam eden hastaya Prolastin C tedavisi ve peşi sıra Vedolizumab tedavisi başlandı. GVHH bulgularında belirgin gerileme olan hastada naklin 113.gününde nüks hastalık tespit edildi. Hastaya tekrar Azasitidin-Gilteritinib ve Venetoclax tedavisi başlandı. Şu anda ishal yakınması olmadan tedavinin 12. Gününde takibi devam etmektedir.

**Sonuç:** Alfa 1 Antitripsin steroid ve hatta hastalarımızda gözlemediğimiz gibi çoklu tedavi modalitelerine dirençli ağır akut GIS GVHH'da güvenle başarılı sonuçlar sağlayabilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** akut, gastrointestinal, graft versus host hastalığı, alfa 1 antitripsin

#### ■ Pediatrik Konular

### P-30 Referans Numarası: 123

#### TEKRARLAYAN METASTATİK RETİNOBLASTOM TANILI BİR OLGUDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKİL DENEYİMİ

Zuhal Önder Sivis<sup>1</sup>, Deniz Kızmaoğlu<sup>1</sup>, Berna Atabay<sup>1</sup>, Meral Türker<sup>1</sup>, Haldun Önez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zamir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji Ve Kemik İliği Transplantasyonu Merkezi

**Giriş:** Solid tümör grubunda kök hücre transplantasyonu deneyimi büyük oranda otolog uygulamalardır. Burada amaç kök hücre nakli yapmaktan çok hastalara kemik iliğinin tolere edebileceği dozdan daha yüksek dozlarda kemoterapi verebilmektir. Otolog kök hücre nakli sonrası 10 yıllık sağkalım elde ettiğimiz, sonrasında hastalık tekrarı ve komplikasyonları ile kaybettiğimiz tekrarlayan retinoblastom tanılı hastada yaşadığımız deneyimi paylaşmak istedik.

**Olgu:** 5 yaşında kız olgu, 9 aylıkken başka bir merkezde bilateral retinoblastom tanısı alarak 9 kür VEC kemoterapisi sonrasında sağ göze lokal tedavi (transpupiller termoterapi ve krioterapi) uygulanmış. İzleminde sağ göz remisyonunda olmadığı için eksternal radyoterapi (45 Gy) verilmiş ve aynı gözde glokom+kanama gelişince enükleasyon yapılmış. 3 yıl sonra sağ mandibula altında sert, ağrılı, fikse lenf bezi pakesi ve sağ orbita ve nazal kaviteden yukarı doğru uzanan 6x5x4 cm boyutunda solid kitle ile hasta tarafımıza başvurdu. Boyundaki metastatik lenf bezinden yapılan biyopsi sonucunda 'küçük yuvarlak hücreli tümör' saptandı. Kemik iliğinde de rozet infiltrasyonu olan olgu nüks ve yaygın tutulum gösteren (evre IV) retinoblastom olarak değerlendirilerek IPOG-NB-1992 nöroblastom tedavi şemasına göre 3'er kür A3-A5 kemoterapisi verildi. Hastalık primer radyoterapi uygulanan yerde tekrarladığından bu bölgeye yeterli doz radyoterapi verilemeyeceği, boyun bölgesine uygulanacak radyoterapinin yararlı olmayacağı, ayrıca yaygın ve uzak metastazların bulunması nedeniyle yüksek doz kemoterapi ile otolog kök hücre nakli yapılmasına karar verildi. Otolog kök hücre nakli sonrasında uzun süre remisyonunda seyreden olgu, nakilden sonra 10. yılda iken başağrısı ve kusma şikayeti ile başvurduğunda kranial MRI da pineal bölgede 43x35 mm boyutunda tümörül endoskopik ventrikülostomi ile pineal bölgedeki kitleden yapılan biyopsi sonucu 'pineblastom' olarak raporlandı. Kranial bölgeye 36 Gy, kitle bölgesine 9 Gy boost, kraniospinale 9 Gy radyoterapi alan ve rezidüsü olmayan olguda tümörün hızlı gidişli ve kötü prognostik özellikli olması nedeniyle sistemik kemoterapi ile devam edilmesi kararlaştırıldı ve daha önce almış olduğu kemoterapilerin kümülatif dozları hesaplanarak ifosfamid + carboplatin kemoterapisi verildi. 1 kür kemoterapi aldıktan sonra kemik iliği aplazisinden uzun süre çıkamayan olguya metronomik tedavi

(talidomid, celekoksib, fenofibrat ve siklofosfamid) verilmesi planlandı ancak hasta bu süreçte hastalık tekrarı ve komplikasyonları nedeniyle hızlı bir şekilde kaybedildi.

**Sonuç:** Tekrarlayan ve metastatik retinoblastom prognozu kötü seyirli bir hastalık grubudur. Literatürde bu hastalara yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre desteği verilmesine dair sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır. Otolog kök hücre nakli bazı çocukluk kanserlerinde hastalısız yaşam oranlarını artırabilmekte ancak diğer taraftan tedavi ilişkili ölüm veya geç yan etki risklerini de beraberinde getirmektedir.

**Anahtar kelimeler:** çocuk, retinoblastom, otolog kök hücre nakli

#### ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

### P-31 Referans Numarası: 129

#### KÖK HÜCRE TOPLANMASI AMAÇLI FEMORAL VEN KATETERİZASYONU İLİŞKİLİ FEMORAL ARTER PSÖDOANEVRİZMASI

Boran Yavuz<sup>1</sup>, Elçin Erdoğan Yücel<sup>1</sup>, Aylin Fatma Karataş<sup>1</sup>, Serkan Güven<sup>1</sup>, İnci Alacacıoğlu<sup>1</sup>, Güner Hayri Özsan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Multiple myelom hastalarında ilk indüksiyon tedavisi sonrası progresif hastalığı olmayanlarda otolog kök hücre nakli uygulanması önerilen ve yaygın olarak uygulanan bir pratiktir [1]. Kök hücre toplanması için aferez tekniği kullanılmaktadır. Periferik venöz yolları yeterli olmayan hastalarda santral venöz yolların kullanılması gerekmektedir. Kök hücre toplanması için yapılan femoral ven kateterizasyonu komplikasyonu olarak femoral arter psödoanevrizması gelişen bir vakayı sunmak istiyoruz.

Anemi trombositopeni ve hiperkalsemi nedeniyle araştırılan 46 yaşında komorbiditesi bulunmayan erkek hasta tarafımıza başvurdu ve IgA Lamda multipl myelom tanısı aldı. Hasta 4 kür bortezomib+siklofosfamid+deksa metazon tedavisi ile kısmi yanıt edildi ve kök hücre kemomobilizasyonu için yatırıldı. Periferik venleri kök hücre aferezi için yeterli olarak değerlendirilmediğinden hastaya yatak başı sağ femoral ven kateterizasyonu uygulandı. İşlem sonrası işlem bölgesinde şişlik morarma ağrı şikayetleri olan hastaya yapılan doppler usg'de sağ ana femoral arterle ilişkili yaklaşık 15 x 60 mm boyutlarında, kısa boyunlu, boynunda 82 cm / sn hızda akım izlenen psödoanevrizma ile uyumlu görünüm izlendi. Distal arteryel nabızları alınan hastaya kalp ve damar cerrahisi tarafından izlem önerilmiştir. Otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi sonrası kısmi yanıtını koruyan hasta lenalidomid idame tedavisi altında izleminde devam etmektedir. Takibinde sağ alt ekstremitte ilişkili vasküler problem izlenmemiştir.

Femoral artere yönelik tanısal girişimlerde %0,05 ila %2, tedavi amaçlı girişimlerde %2 ila %6 oranında psödoanevrizma gelişebileceği bildirilmiştir [2]. Bu komplikasyon aynı zamanda femoral ven kateterizasyonu sırasında arter yaralanması sonucu olarak da gelişebilmektedir. Tedavi kararında hastanın şikayetleri, distal arteryel akımın varlığı, rüptür riski ve eşlik eden infeksiyon vb. önemlidir. İzlem yapılabilirdiği gibi endovasküler girişim veya cerrahi ile tedavi mümkündür. Santral venöz kateterizasyon kök hücre naklinin pek çok evresinde farklı nedenlerle yaygın olarak kullanılan bir yöntem olduğundan girişim yeri ve ilgili ekstremitte ilişkili şikayetleri olan hastalarda gözden kaçırılmaması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Autologous Stem Cell Transplantation, Pseudoaneurysm

#### Kaynaklar

- Sevindik, Ö.G., Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu v1.03 ed. 2020: Türk Hematoloji Derneği.
- Webber, G.W., et al., Contemporary management of postcatheterization pseudoaneurysms. Circulation, 2007. 115(20): p. 2666-74.

**Notlar :** Kök hücre nakli ilişkili bir vasküler komplikasyona dikkat çektiğimiz vaka-mızı takdirlerinize sunuyoruz

## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

**P-32 Referans Numarası: 138****MULTİPL MYELOM TANISI İLE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN HASTADA GELİŞEN STEROİDE YANITLI AKUT KARACİĞER VE GIS GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI**Berrin Balık Aydın<sup>1</sup>, Yaşa Gül Mutlu<sup>1</sup>, Ömür Gökmen Sevindik<sup>1</sup><sup>1</sup>Medipol İstanbul Üniversitesi, Hematoloji Bilim Dalı

Her ne kadar akut GVHH allojeneik naklin bir komplikasyonu olarak bildirilmiş olsa da otolog KHN sonrası da rapor edilebilmektedir. Literatürde oldukça nadir de olsa özellikle gastrointestinal sistem tutulumunun hakim olduğu olgular bildirilmektedir.

Biz de otolog kök hücre nakli uyguladığımız ve peşisıra steroide hassas akut gastrointestinal sistem GVHH'si geliştiren olgumuzu paylaşmak istedik.

45 yaşında kadın hasta, dış merkezde normokrom normositer anemi nedeni ile tetkik edilirken R-ISS 2 IgG kappa multipl myelom tanısı almış. Ciddi paraproteinimisi mevcut olan hastada 3 kür VCD tedavisi ile minimal yanıt dahi elde edilemediğinden hastaya VRD kombinasyonu başlanmak istenmiş ancak hasta alerjik cilt döküntüleri nedeni ile Lenalidomid'i tolere edememiş. Tedavi açısından ikinci görüş almak isteyen hasta ünitemize başvurdu. Çeşitli tedavi seçenekleri konusunda bilgilendirilen hasta hem yaşının genç olması hem de önceki tedaviler ile m proteininde anlamlı bir düşüş sağlanamaması nedeni ile karfilzomib lenalidomid deksametazon tedavisi ile lenalidomid düşük doz başlanarak ve döküntülerde artış gözlenmedikçe artırılarak tedavisine devam etti. Birinci kür KRd tedavisi sonrası 6 gram olan M protieni 4.2 grama gerileyen hasta daha derin bir yanıt ile otolog kök hücre nakine geçmek istediğinden tedaviye daratumumab da eklendi. Dara-KRd tedavisi ile 2. kür sonunda M protien miktarı 0.25 grama kadar gerileyen hasta MEL 200 hazırlık rejimi ile otolog kök hücre naklini başarı ile tamamladı. Naklin 34. gününde transaminaz düzeylerinde normalin 4 katı artış ve günde 6 defa sulu dışkılama yakınması olan hastanın yapılan kolonoskopisinde kolonik mukozada yaygın ülsere lezyonlar gözlemlendi ve patolojisi evre 2 akut GVHH ile uyumlu olarak raporlandı. Bunun üzerine hastaya 2 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon başlandı ve steroid tedavisinin 1. haftasında ishal sayısı günde 1 kereye düştü ve transaminazları da normalin 2 katına kadar geriledi. Süreçte steroid tedavisi transaminaz normalizasyonu da sağlandıktan sonra toplam 4 haftada başarı ile sonlandırıldı. Nakil sonrası tam remisyonu elde edebilen hasta halen daratumumab ve lenalidomid kombinasyonu ile idame tedavisini ayakta alacak şekilde takibini sürdürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** otolog kök hücre nakli, akut graft versus host hastalığı, karaciğer, gastrointestinal sistem

biyopsi sonucu ile ALK negatif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma tanısı aldı. Tanı anında Evre 3B. Nisan 2020de CHOP 1. Kür protokolü verildi. Karın ağrısı atakları olması nedeniyle tedaviye dirençli kabul edildi. 2 kür CHOEP protokolü verildi. 2 kür tedavi sonrası çekilen PET-BT de kısmi metabolik yanıtı olarak değerlendirilen hastada brentixumab tedavisine geçildi. Otolg kök hücre planlanan hasta, Haziran 2020de siklofosamid ve Gcsf ile mobilize edildi. 1 kür daha brentixumab sonrası 24.07.2020de hastaya otolog kök hücre nakli yapıldı. 2 kür daha brentixumab sonrası çekilen PET-BT de perisplenik bölgede yeni ortaya çıkan lezyonları saptanan hastaya 1 kür daha brentixumab sonrası GEMOX protokolü uygulandı. Eozinofili gelişen ve dirençli asit ortaya çıkan hastada nivolumab tedavisine geçildi. 2 kür nivolumab sonrası çekilen Torako-Abdominal BT progresif hastalıkla uyumlu izlenen hasta, 3. Kür nivolumab sonrası genel durumda bozulma olması üzerine servis izlemine alındı. İzlemede DICE-L-Asparaginaz tedavisi başlandı. Takiplerinde çoklu organ yetmezliği gelişen hasta anestezi yoğun bakım ünitesine devir edildi.

Atsaves ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma, PD-L1 proteininin ALK- ALCL tümörlerinde yaygın olarak eksprese edildiğini gösteren ilk çalışmadır. PD-L1 ekspresyonu ALK- ALCL'de STAT3 ve MYC tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenir, böylece ALCL ve muhtemelen diğer T hücreli lenfomalarında hedeflenen tedavilerin ve immün kontrol noktası blokajının optimal kombinasyonlarının tasarımı için biyolojik bir mantık sağlar (2). N. Nora Bennani ve arkadaşlarının relaps rektakter periferik T hücreli lenfoma tanılı 12 hasta ile yaptıkları çalışmaya katılan 1 hastada ALK negatif ALCL tanısı olup nivolumab tedavisi ile komplet remisyona sağlanmıştır (3). Bizim hastamızda otolog kök hücre nakli sonrası nükste yeni ajanlar ile 6 ay survey sağlanmış olup bu konuda yeni çalışmalara ve tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** CD30+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma, Autologous Transplant, Nivolumab

**Kaynaklar**

- Hapgood G, Savage KJ. Review article the biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. Blood. 2015;126: 17-26. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/126/1/17.abstract%5Cn>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25869285>
- V Atsaves 1et al. PD-L1 is commonly expressed and transcriptionally regulated by STAT3 and MYC in ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma
- N. Nora Bennani, Levi D Pederson, Pamela Atherton, Ivana Micallef, Joseph P. Colgan, Gita Thanarajasingam, Grzegorz Nowakowski, Thomas E. Witzig, Andrew L. Feldman, Stephen M Ansell; A Phase II Study of Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma. Blood 2019; 134 (Supplement\_1): 467. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-126194>

## ■ Lenfoma

**P-33 Referans Numarası: 140****RELAPS REFRAKTER ALK NEGATİF ANAPLASTİK BÜYÜK HÜCRELİ LENFOMA: BİR OLGU SUNUMU**Aylin Fatma Karataş<sup>1</sup>, Boran Yavuz<sup>1</sup>, Elçin Erdoğan Yücel<sup>1</sup>, Serkan Güven<sup>1</sup>, İnci Alacacıoğlu<sup>1</sup>, Fatih Demirkan<sup>1</sup>, Güner Hayri Özsan<sup>1</sup><sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALCL) agresif bir CD30 + Non-Hodgkin Lenfomadır. Anaplastik lenfoma kinaz pozitif (ALK +) ALCL, immünohistokimya ile ALK proteininin tanımlanması ile oldukça ilişkili olan NPM-ALK t (2; 5) translokasyonu ile ilişkilidir. ALK + ALCL tipik olarak daha genç hastalarda görülür ALK negatif (ALK-) ya kıyasla 5 yıllık sağ kalım oranları ile daha olumlu bir prognoza sahiptir (1) Kliniğimizde ALK negatif Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma tanısı ile takip ettiğimiz bir vaka sunuyoruz.

29 yaşında kadın hasta Nisan 2020de mide ağrısı ve B semptomları olması üzerine tarafımıza başvurdu. Çekilen PET-BT de yaygın lenfadenopati, splenomegali saptanan hasta, sağ supraklavikular Lenf nodu eksizyonel

- A**
- Abacı, Ayhan 157  
Acarlar, Ceylan 82  
Akai, Filiz 138  
Akay, Meltem 132  
Akçay, Arzu 126  
Akıdan, Osman 148, 150  
Akıncı, Burcu 126  
Akinel, Ayşe Nur 92  
Akin, Hasan Yalım 127, 129  
Akkaya, Bahriye 114  
Akpınar, Seval 13  
Aksoy, Başak Adaklı 100, 124, 149, 150  
Aksoy, Elif 147  
Aksu, Tekin 116  
Alacacıoğlu, İnci 130, 131, 135, 149, 160, 161  
Albayrak, Canan 101, 115  
Albayrak, Davut 101, 115  
Alhan, Fadime Nurcan 156  
Altungayular, Serap 153  
Altun, Gülay Durmuş 113  
Anak, S. Sema 41, 101  
Andıç, Neslihan 11  
Antmen, Bülent 101  
Arat, Mutlu 119, 135, 136, 137  
Ar, Muhlis Cem 106  
Arslan, Ayşenur 123  
Arslan, Önder 96, 104, 105, 110, 121, 139  
Asma, Süheyl 103, 123, 129  
Atabay, Berna 128, 160  
Atasever, Kübra 111  
Ataş, Ünal 152, 156  
Atay, Abdullah Avni 154  
Atay, Avni 122, 125  
Atay, Didem 126  
Atça, Ali Önder 150  
Ateşoğlu, Elif Birtaş 54, 132  
Atilla, Erden 5  
Avcılar, Kubilay 154  
Avcu, Ferit 99, 100  
Aydaniç, Nihan Banu 24  
Aydın, Berrin Balık 98, 146, 159, 161  
Aydın, Firdevs 102, 108  
Aydoğdu, Selime 100, 124, 149, 150  
Aygün, Kemal 132
- Aylı, Meltem 99, 100  
Aytaç, Pelin 129  
Azizoğlu, Mehmet 142
- B**
- Bahadır, Ayşenur 145  
Bahadır, Osman 145  
Bal, Cengiz 139  
Baran, Mehtap 79  
Başlar, Zafer 106, 149  
Bayram, İbrahim 99, 101, 122  
Bekler, İhsan 132  
Beköz, Hüseyin Saffet 98, 159  
Bektaş, Mehmet Sinan 127  
Bektaş, Meral 95, 104, 105, 110, 121, 127, 129, 132, 138  
Bektaş, Ezgi 114  
Bektaş, Özlen 148, 150  
Beşışık, Sevgi Kalaycıoğlu 147  
Bıçakçı, İlke 71  
Bilir, Özlem Arman 116, 125  
Boğa, Can 103, 123, 129  
Bolaman, Ali Zahit 94, 106  
Bostancı, Funda 115  
Bozdağ, Sinem Civriz 95, 104, 105, 108, 110, 121, 126, 127, 132, 133, 138, 151  
Bozkaya, İkbâl Ok 115, 116, 125  
Bozkurt, Ceyhan 100, 124, 149, 150  
Bölüktaş, Rukiye Pınar 147  
Büyükkurt, Nurhilal 103, 129
- C**
- Celen, Suna 107, 119  
Celkan, Tiraje 149  
Ceran, Funda 155  
Ceylan, Gamze 138  
Cinel, Güzin 125
- Ç**
- Çağan, Murat 127, 129  
Çakır, Hülya 64  
Çam, Funda 153  
Çavuşoğlu, Güneş Dorukhan 98  
Çelik, Serhat 111
- Çetinkaya, Duygu Uçkan 101  
Çetinkaya Uçkan, Duygu 18  
Çetin, Nevin 15  
Çevik, Esin 137  
Çınar, Yasemin 140  
Çipe, Funda 124  
Çipe, Funda Erol 149, 150
- D**
- Dağdaş, Simten 155  
Dağ, Metin 26  
Daloğlu, Hayriye 119  
Dalva, Klara 127, 129, 138  
Demir, Ahmet Muzaffer 113  
Demirci, Ufuk 113  
Demirer, Taner 104, 105, 110, 121  
Demiriz Şirinoğlu, İtir 35  
Demirkan, Fatih 131, 135, 149, 161  
Demiroğlu, Handan 61  
Devrim, İlker 144  
Dübüş, Emine 75
- E**
- Eker, İbrahim 142  
Elverdi, Tuğrul 106  
Erçalışkan, Abdülkadir 106  
Erdem, Emine Gültürk 153  
Erdemsoy, Beyza 132  
Erkut, Nergiz 148, 150  
Eroğlu, Ali 122  
Ersoy, Gizem Zengin 124, 149, 150  
Ersöz, Mesut 108  
Ertaş, Elif 98  
Ertem, Mehmet 101  
Eşkazan, Ahmet Emre 106  
Evans, Sibel Ersoy 22  
Evim, Melike Sezgin 156
- F**
- Farhadli, Shahana 122  
Ferhanoğlu, Burhan 132  
Fışgın, Tunç 51, 100, 101, 124, 149, 150
- G**
- Gadashova, Aysha 154  
Gelen, Sema 142  
Gereklioğlu, Çiğdem 129  
Gökçebay, Dilek Gürlek 116  
Gökçe, Derda 155  
Gökçe, Müge 101  
Gökgöz, Melis 96  
Gökmen, Ayla 96, 139  
Gök, Veysel 102, 108  
Gözmen, Salih 143, 144  
Gözmen, Şükran Keskin 143  
Gül, Emine 103  
Güler, Dilara 142  
Güler, Elif 92  
Güler, Salih 156  
Güleri, Handan 157  
Güneş, Adalet Meral 156  
Gürel, Gülhan 142  
Gürman, Günhan 95, 104, 105, 108, 110, 121, 126, 132, 133, 138, 151  
Gürsel, Orhan 101  
Güven, Serkan 130, 131, 135, 160, 161  
Güven, Zeynep Tuğba 111, 118
- H**
- Hazar, Volkan 30, 101, 107, 133  
Hindilerden, Fehmi 153, 159  
Hindilerden, İpek Yönel 147, 159  
Hunutlu, Fazıl Çağrı 97
- I**
- İltar, Utku 152, 156  
Işık, Melek 116
- İ**
- İlhan, Osman 95, 104, 105, 110, 121  
İnan, Gül 99
- K**
- Kabay, Şahin 124  
Kaçır, Aybüke 122  
Kadıköylü, Gürhan 94  
Kalyon, Hakan 132  
Kanbur, Mehtap 116  
Kanbur, Şerife Mehtap 125  
Kansoy, Savaş 101  
Kantarkıran, Esra 154

Karadağ, Fatma Keklik 123  
 Karakaya, Bülent 105, 108, 126, 151  
 Karakuş, Aylin Fatma 135  
 Karakuş, Yasin 154  
 Karakükücü, Musa 108  
 Karakükücü, Çiğdem 102  
 Karakükücü, Musa 101, 102  
 Kara, Osman 93  
 Karasu, Gülsün 46, 101, 107, 119  
 Karataş, Aylin Fatma 130, 131, 149, 160, 161  
 Kargın, Aydın 136  
 Kasar, Mutlu 129  
 Kaya, Nuşabe 124  
 Kaya, Selin Küçükuyurt 106  
 Kaynar, Leylagül 111, 118  
 Keklik, Muzaffer 102, 111  
 Kestane, Merve 148, 150  
 Kılıç, Suar Çakı 114, 157  
 Kırcalı, Ekin 95, 105, 108, 110, 126, 133, 151  
 Kırkırlar, Hakkı Onur 36  
 Kızmazoğlu, Deniz 128, 160  
 Kintrup, Gülen Tüysüz 92  
 Kis, Cem 103, 123  
 Kobak, Ayşe 86, 147  
 Koçak, Ülker 101  
 Koç, Altuğ 157  
 Koç, Begüm Şirin 114, 157  
 Koçulu, Safiye 137  
 Kontaş, Olgun 111  
 Konuk, Özkan 154  
 Korkmaz, Gülten 155  
 Korkmaz, Ülkü 113  
 Korur, Aslı 129  
 Koyun, Derya 104, 105, 108, 126, 151  
 Koyun, Deya 133  
 Kozanoğlu, İlknur 103, 123, 129  
 Kurt, Burcu 137  
 Kuru, Burçe Can 159  
 Küçükdiler, Ayşe Hilal Eroğlu 94  
 Küçükkayıkçı, Çağrı 108  
 Küpeli, Serhan 99, 122  
 Küpesiz, Alphan 92, 101  
 Küpesiz, Funda Tayfun 92

**M**

Malbora, Barış 122, 125, 154  
 Merter, Mustafa 144  
 Mesutoğlu, Pınar Yurdakul 127, 129  
 Mutlu, Yaşa Gül 95, 98, 146, 159, 161

**N**

Naılçacı, Meliha 147, 159  
 Nuhoğlu, Barış 122

**O**

Okcu, Mevlüde Kural 139  
 Onuk, Özkan 122  
 Osmanbaşoğlu, Emre 132

**Ö**

Öncül, Emine Begüm Gençler 127, 129  
 Öner, Özlem Başoğlu 100, 124, 149, 150  
 Öner, Yasemin Sofu 122  
 Öngören, Şeniz 106  
 Önil, Haldun 101, 128, 160  
 Ören, Hale 157  
 Özay, Alihan 106  
 Özbalak, Mustafa Murat 147, 159  
 Özbek, Namık Yaşar 101, 115, 116, 125  
 Özcan, Alper 102, 108  
 Özcan, Muhit 96, 104, 105, 110, 121, 139  
 Özçelik, Emine Tülay 119  
 Özçelik, Nurcan 119, 135, 136, 137  
 Özçelik, Tülay 135, 136, 137  
 Özdemir, Çiğdem 142  
 Özdemir, Mikail 103  
 Özdoğu, Hakan 103, 123, 129  
 Özet, Gülsüm 155  
 Özkalemkaş, Fahir 97, 146  
 Özkan, Atilla 139, 140, 151, 152  
 Özkan, Ayşe 99, 122  
 Özkan, Gülkan 139, 140, 151, 152  
 Özkan, Melda 99  
 Özkan, Tuba 106  
 Özkaya, Ozan 124  
 Özkocaman, Vildan 146

Özkumur, Kerem Ozan 139  
 Özlük, Dilek Özden 147, 159  
 Özmen, Serkan 115  
 Özsan, Güner Hayri 130, 131, 135, 149, 160, 161  
 Öztürk, Cemaleddin 95, 105, 108, 110, 126, 133, 151  
 Öztürk, Gülyüz 101, 126  
 Öztürkmen, Seda 119  
 Öztürk, Nebahat 127, 132  
 Özyürek, Emel 33

**P**

Pashayev, Dayanat 107, 119  
 Pashayev, Tural 123  
 Patiroğlu, Türkan 49  
 Peker, Halil Olgün 150  
 Pınar, İbrahim Ethem 146  
 Polat, Merve Gökçen 132

**S**

Sadri, Sevil 95  
 Salihoglu, Ayşe 106  
 Salim, Derya Kıvrak 152  
 Salim, Ozan 152, 156  
 Samur, Bahadır M. 102, 108  
 Sarbay, Hakan 122, 125, 154  
 Sargın, Fatma Deniz 98  
 Sargın, Gökhan 94  
 Sarper, Nazan 142  
 Saydam, Güray 123  
 Sayım, Hümeysra 89  
 Sayın, Selim 99, 100  
 Selim, Cem 106  
 Seval, Güldane Cengiz 95, 96, 104, 110, 121, 126, 127, 132, 133, 138  
 Seval, Mehmet Murat 127  
 Sevgili, Bahar 123  
 Sevindik, Ömür Gökmen 146, 159, 161  
 Sezgin, Gülay 99, 122  
 Siviş, Zuhale Önder 128, 160  
 Sivlim, Harun 125  
 Sivrice, Çiğdem 92  
 Soydan, Ender 96, 139  
 Soyer, Nur Akad 123  
 Soysal, Teoman 106  
 Sönmez, Mehmet 148, 150  
 Süt, Hasan 129

**Ş**

Şahin, Deniz Gören 44, 119, 135, 136, 137  
 Şahin, Fahri 123  
 Şahin, Uğur 96, 104, 139  
 Şeker, Erdal 129  
 Şekuri, Alphan 140  
 Şengöz, Ceyda Özçelik 148, 150  
 Şen, Şahika 139  
 Şen, Tuğba 56, 132

**T**

Tanyeli, Atilla 99  
 Tanyeli, Atilla 101  
 Tarkun, Pınar 132  
 Tekeş, İrem Alkan 127  
 Tekgündüz, Emre 13  
 Tekkeşin, Funda 114, 157  
 Telli, Murat 106  
 Tepebaşı, Songül 103, 123  
 Tiryaki, Tarık Onur 147, 159  
 Tolgay, Ali 124  
 Tombuloğlu, Murat 123  
 Topçuoğlu, Pervin 95, 96, 104, 105, 108, 110, 121, 126, 127, 132, 133, 138, 151  
 Toprak, Selami 104  
 Toprak, Selami Koçak 95, 105, 108, 110, 121, 126, 127, 132, 133, 138, 151  
 Töbü, Mahmut 123  
 Tuğcu, Gökçen Dilşa 125  
 Tuncalı, Timur 121  
 Turasan, Eylül 127, 129  
 Tüfekçi, Özlem 157  
 Türker, Meral 128, 160

**U**

Uğur, Bilge 100  
 Ural, Ali Uğur 99, 100  
 URAL, Ali Uğur 2  
 Urlu, Selin Merih 155  
 Uygun, Vedat 107, 119  
 Uysal, Ayşe 144



#### Ü

Üçeriz, Ayşenur 147  
Ümit, Elif Gülsüm 113  
Ünal, Ali 111, 118  
Ünal, Ekrem 102, 108  
Ündar, Bülent 131  
Ündar, Levent 152, 156  
Ünverengil, Gökçen 150  
Üre, Ümit Barbaros 132

#### V

Vural, Ece 156  
Vural, Filiz 123  
Vural, Özge 142

#### Y

Yalçın, Gülsüm Şeyma 142  
Yalçın, Koray 107, 119  
Yamalıoğlu, Zeynep Doğan 154  
Yaman, Yöntem 122  
Yavaşoğlu, İrfan 94, 106  
Yavuz, Boran 130, 131, 135, 149, 160, 161  
Yavuz, Gül 105, 126, 151  
Yazıcı, Necmettin 136

Yenigurbuz, Fatma Demir 126  
Yeral, Mahmut 103, 123, 129  
Yeşilipek, Akif 117  
Yeşilipek, Akif 101, 107, 119  
Yeşilipek, M. Akif 38  
Yıldırım, Murat 99, 100  
Yıldırım, Ülkü Miray 114, 157  
Yıldırım, Yasin 95  
Yılmaz, Ebru 102, 108  
Yılmaz, Elif 100  
Yılmaz, Esra 99  
Yılmaz, Hülya 105, 108, 126, 127, 151  
Yılmaz, Muhammed 126  
Yılmaz, Şebnem 157  
Yılmaz, Umut 106  
Yiğit, Buşra Kara 114  
Yiğit, Büşra Kara 157  
Yılmaz, Hülya 95, 133  
Yousefzadeh, Mahsa 127, 129  
Yücel, Elçin Erdoğan 130, 131, 135, 149, 160, 161  
Yücel, Orhan Kemal 152, 156  
Yüksel, Meltem Kurt 95, 104, 105, 108, 110, 121, 126, 127, 132, 133, 138, 151  
Yüzbaşıoğlu, Burçak 106

#### Z

Zemheri, Ebru İtir 157  
Zengin, Emine 142  
Zengin, Gizem 100  
Zeybekçi, Solmaz 67  
Zhumatayev, Süleyman 107, 119  
Zindancı, İlkin 157