



14. ULUSAL KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU ve HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

Tartışmalı Konular ve Zor Olgular Kursu

Hibrit

10 Mart 2022

8. Transplantasyon Koordinatörleri Kursu

Sanal

11 Mart 2022

14. Kemik İliği Transplantasyon ve Aferez Hemşirelik Eğitim Programı

Sanal

12 Mart 2022

10 - 12 Mart 2022 • Xanadu Otel, ANTALYA



Hibrit Kongre



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

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@thdkitht2022.org

Web: www.serenas.com.tr

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU

BAŞKAN	Muhlis Cem Ar
II. BAŞKAN	Şule Ünal Cangül
GENEL SEKRETER	Reyhan Küçükkaya
ARAŞTIRMA SEKRETERİ	Neslihan Andıç
SAYMAN	Fatih Demirkan
ÜYE	Leylagül Kaynar
ÜYE	Özgür Mehtap

KONGRE DÜZENLEME KURULU

BAŞKAN	Muhlis Cem Ar
II. BAŞKAN	Şule Ünal Cangül
SEKRETER	Leylagül Kaynar

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELER

Bilimsel Alt Komiteler	Başkan	Sekreterleri
Akut Lösemiler Bilimsel A.K.	<i>Volkan Karakuş</i>	<i>Şebnem Yılmaz Ali Fettah Selin Merih Uurlu Ahmet Şeyhanlı</i>
Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bilimsel A.K.	<i>Yeşim Oymak</i>	<i>Sultan Aydın</i>
Hematolojide Enfeksiyonlar ve Destek Tedavileri Bilimsel A. K.	<i>Sinem Civriz Bozdağ</i>	<i>İtir Şirinoğlu Demiriz Sinan Demircioğlu Güldane Cengiz Seval Nur Soyer</i>
Hematopatoloji Bilimsel A.K.	<i>Nalan Akyürek</i>	<i>Fulya Öz Puyan</i>
Hemofili Bilimsel A.K	<i>Ayşegül Ünüvar</i>	<i>Fatma Burcu Belen Apak Aydan Akdeniz Elif Gülsüm Ümit</i>
Hemostaz-Tromboz Bilimsel A.K.	<i>Reyhan Küçükkaya</i>	<i>Serkan Güvenç Demet Çekdemir Esra Turan Erkek Neslihan Karakurt Hilmi Erdem Gözden</i>
İmmünohematoloji Bilimsel A.K.	<i>Mehmet Sönmez</i>	<i>Özlen Bektaş Alpay Yeşilaltay</i>
Kemik İliği Yetersizliği Bilimsel A. K.	<i>Işık Kaygusuz Atagündüz</i>	<i>Beyhan Durak Aras Tayfur Toptaş Asu Fergün Yılmaz</i>
Kök Hücre Nakli Bilimsel A.K.	<i>Can Boğa</i>	<i>Musa Karakükçü Hasan Atilla Özkan Alphan Küpesiz</i>
Kronik Myelositer Lösemi ve Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler Bilimsel A.K.	<i>Ahmet Emre Eşkazan</i>	<i>Gürsel Güneş Nergiz Erkut</i>
Laboratuvar Standartları Bilimsel A. K.	<i>Gülderen Yanıkkaya Demirel</i>	<i>Klara Dalva İlknur Kozanoğlu</i>
Lenfoma Bilimsel A.K.	<i>Olga Meltem Akay</i>	<i>Elif Birtaş Ateşoğlu Özgür Mehtap Ozan Salim</i>
Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Bilimsel A.K.	<i>Müge Aydın Sayitoğlu</i>	<i>Özden Hatırnaz Ng Ayşe Çırakoğlu</i>
Multipl Myelom Bilimsel A.K.	<i>Ömür Gökmen Sevindik</i>	<i>Hakkı Onur Kırkızlar Ayşe Salihoğlu Utku İltar</i>
Nadir Hematolojik Hastalıklar Bilimsel A.K.	<i>Şule Mine Bakanay Öztürk</i>	<i>Turan Bayhan Tekin Güney Aysun Şentürk Yıkılmaz Gülkan Özkan</i>
Transfüzyon Tıbbı-Kan Bankacılığı ve Hemaferes Bilimsel A.K.	<i>Neslihan Andıç</i>	<i>Asu Fergün Yılmaz İbrahim Eker Özlem Tüfekçi</i>

İÇİNDEKİLER

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU	III
KONGRE DÜZENLEME KURULU	III
TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ BİLİMSEL ALT KOMİTELER.....	IV
ÖNSÖZ	VII
KURS PROGRAMI	VIII
BİLİMSEL PROGRAM	XI
KONUŞMA METİNLERİ	1
■ Akut ve Kronik Graft Versus Host Hastalığı Olgularında İmmünespresif Tedaviyi Ne Zaman Keselim?	2
<i>Dr. Ömür KAYIKÇI, Dr. Emre TEKGÜNDÜZ</i>	
■ Ndotelyal Aktivasyon İlişkili Gastrointestinal Komplikasyonlar; Ayırıcı Tanı	4
<i>Dr. Ali Uğur Ural</i>	
■ Antiviral Profilaksi.....	8
<i>Dr. Alphan Küpesiz</i>	
■ Nüks Eden ve Tedaviye Dirençli Akut Lösemilerde Köprü Tedavileri	10
<i>Dr. Ant UZAY</i>	
■ Antibakteriyel Profilaksi	13
<i>Dr. Arzu AKÇAY</i>	
■ Güncel Rehberlere Göre İmmün Yetmezliklerde Hazırlık Rejimleri	15
<i>Dr. Barış KUŞKONMAZ</i>	
■ COVID-19 Döneminde Dünyada ve Ülkemizde Hematopoetik Kök Hücre Nakli	19
<i>Dr. Ceyhan BOZKURT</i>	
■ Pediatrik Akut GvHD Tedavisinde Yeni Ne Var?.....	22
<i>Dr. Didem ATAY</i>	
■ Tirozin Kinaz İnhibitörleri Döneminde Erişkin Kronik Miyeloid Lösemi Hastalarında Transplantasyon	25
<i>Dr. Ebru KOCA</i>	
■ Nakil Sonrası Zayıf Greft Fonksiyonu	27
<i>Dr. Elif ÜNAL İNCE</i>	
■ Akut Graft versus Host Hastalığında Beslenme ve Destek Tedavi	30
<i>Dr. Emine ZENGİN</i>	
■ Laboratuardan, Kliniğe CAR-T Hücreler	33
<i>Dr. Ercüment OVALI</i>	
■ Akut Graft Versus Host Hastalığı: Riske Dayalı Yaklaşım.....	37
<i>Dr. Eren GÜNDÜZ</i>	
■ Kompleman Aracılı KİT Komplikasyonları.....	40
<i>Dr. Ferit AVCU</i>	
■ Kök Hücre Naklinde Donör Seçimi Ve Klinik Muayene.....	44
<i>Dr. Filiz VURAL</i>	
■ Allojeneik HKHN ve Şelasyon: Ne Zaman ve Ne Kadar?	46
<i>Dr. Funda TAYFUN KÜPESİZ</i>	
■ İdyopatik Miyelofibroзда Allojenik Nakil: Kime? Ne zaman? Nasıl?.....	49
<i>Dr. Hasan Atilla ÖZKAN</i>	
■ Lenfoma Otolog Kök Hücre Nakli Hazırlık Rejiminde BEAM ve Alternatifleri	51
<i>Dr. Mehmet YILMAZ</i>	

■ Donör Seçimi: Tam Uyumlu Nakilden Haplo Nakile HLA Uyumunun Değerlendirmesi	55
<i>Dr. Meltem KURT YÜKSEL</i>	
■ Otolog Nakil Sonrası Lenfoma Hastalarında İdame Tedavi: Kime ve Ne Zaman?	59
<i>Dr. Murat ALBAYRAK</i>	
■ İmmün Yetmezliklerde Nakil Endikasyonları: Hangi Hastada Ne Zaman?	62
<i>Dr. Musa KARAKÜKCÜ</i>	
■ Kronik Lenfositik Lösemi Tedavisinde Allojeneik Kök Hücre Naklinin Yeri	66
<i>Dr. Olga Meltem AKAY</i>	
■ Kronik Graft versus Host Hastalığı Yönetimi: Güncel Tedaviler Temelinde Yaklaşım	69
<i>Dr. Şahika Zeynep AKI</i>	
■ ALLO-HKHN Sonrası Nüks AML: Proflaksi, Preemptif Yaklaşım ve Tedavi	72
<i>Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT</i>	
SÖZLÜ BİLDİRİLER	74
POSTER BİLDİRİLER	108
YAZAR DİZİNİ	165

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

14. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücresel Tedaviler Kongresi' ni düzenlemekten, yönetim kurulumuz adına gurur ve mutluluk duyuyorum. 14. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücresel Tedaviler Kongremiz, ülkemizde kendi alanında düzenli olarak gerçekleştirilen en büyük organizasyon olmanın yanında yurt dışındaki benzerleri arasında da en önemli birkaç toplantıdan biri olma özelliğini korumaktadır.

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

Kongremize 10 Mart 2022 tarihinde yapılacak "Tartışmalı Konular ve Zor Olgular Kursu" ile başlayacağız. Takiben 2 gün sürecek Bilimsel Programımızda birbirinden değerli konuşmacı ve oturum başkanları ile güncel konuları ayrıntılı olarak inceleyecek, mevcut gelişmeleri ele alıp birlikte sorunlarımızı tartışarak çözüm yolları arayacağız.

Transplantasyon sürecinin olmazsa olmaz takım arkadaşları değerli hemşirelerimiz ve veri yöneticileri için bu sene sanal olarak "8. Transplantasyon Koordinatörleri Kursu" ve "14. Kemik İliği Transplantasyon ve Aferez Hemşirelik Eğitim Programı" nı düzenliyoruz. Ayrıca 10 Mart 2022 tarihinde yapılacak "Kök Hücre Donörü Araştırmaları Toplantısı" nda konu ile ilgili gelişmeleri tartışacağız.

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

Keyifli bir kongre geçirmeniz dileęiyle...

Prof. Dr. Muhlis Cem Ar

Türk Hematoloji Derneği Başkanı-Kongre Başkanı

KURS PROGRAMI

10 MART 2022, PERŞEMBE

Donör Araştırmaları Takımı (DART) Toplantısı

Moderatörler: Elif Ünal İnce (Ankara Üniversitesi, Ankara), Can Boğa (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)

20:30 Mevcut Proje Önerilerinde Durum Değerlendirmesi : **Elif Ünal İnce (Ankara Üniversitesi, Ankara)**

20:45 Yeni Proje Önerilerinin Değerlendirilmesi

*İstatistik Birimi Proje Önerileri: **Gülşah Seydaoğlu (Çukurova Üniversitesi, Adana)**

*Tıbbi Etik Proje Önerileri: **Şükrü Keleş (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon)**

*Çocuk Psikiyatristi Proje Önerileri: **Özlem Kütük (Başkent Üniversitesi, Adana), Ali Evren Tufan (İstanbul)**

*Tıbbi Genetik Proje Önerileri: **Uğur Özbek (Acıbadem Üniversitesi, İstanbul)**

*DART Üyeleri Yeni Proje Önerileri : **Kongre Katılımcıları**

22:30 Devam Etmekte Olan Projeler İçin Soru ve Tartışmalar

KURS PROGRAMI

8. TRANSPLANTASYON KOORDİNATÖRLERİ KURSU (SANAL)

SAAT

11 MART 2022, CUMA

09:55-10:00

AÇILIŞ: Fatih Demirkan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), Özgür Mehtap (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)

10:00-11:00

TÜRKÖK Oturumu

Oturum Başkanları: **Mutlu Arat (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul), Mahmut Nezh Çarın (İstinye Üniversitesi, İstanbul)**

– TÜRKÖK'te Yeni Ne Var? Ne Planlanıyor?: **Himmet Durgut (T.C. SB. SHGM, Kan ve Kan Ürünleri Dairesi, Ankara)**

– TÜRKÖK Güncel Verileri: **Helin Serda Terzioğlu (T.C. SB. SHGM, Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi, Ankara)**

– Koordinatörler Bakış Açısı ile TÜRKÖK'te Yaşanan Sorunlar: **Ayşem Küni (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul)**

11:00-11:10

ARA

11:10-11:50

HLA Nedir?

Oturum Başkanı: **Fatma Savran Oğuz (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)**

– Sonuçlar Nasıl Yorumlanmalı? HLA Sonuçları Kimlerle Paylaşılmalı?: **Çiğdem Kekik Çınar (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)**

11:50-12:30

ARA

12:30-13:10

Kalite Yönetimi Açısından Donör Kayıtları

Oturum Başkanı: **İlknur Kozanoğlu (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)**

Konuşmacı: **Songül Tepebaşı (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)**

13:10-13:20

ARA

13:20-14:00

Kişisel Verilerin Korunması Kanunu

Oturum Başkanı: **Reyhan Küçükkaya (İstanbul)**

Konuşmacı: **Fulya İlçin Gönenç (Ankara Medipol Üniversitesi, Ankara)**

14:00-14:10

ARA

14:10-15:10

Koordinatör Gözüyle Nakil Sürecinde Karşılaşılan Sorunlar Paneli

Moderatör: **Emin Kaya (İnönü Üniversitesi, Malatya)**

Panelistler:

– **Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara)**

– **Mehmet Akif Yeşilipek (Medicalpark Hastanesi, Antalya)**

– **Zeynep Dinçer (Medicalpark Hastanesi, Antalya)**

– **Musa Karakükçü (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)**

– **Koray Dörterler (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)**

– **Eda Araç (Medipol Üniversitesi, İstanbul)**

– **Handan Nur Köklü (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)**

KURS PROGRAMI

14. KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON VE AFEREZ HEMŞİRELİK EĞİTİM PROGRAMI (SANAL)	
SAAT	12 MART 2022, CUMARTESİ
08:50-09:00	AÇILIŞ: Neslihan Andıç (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir)
	OTURUM I Moderatörler: Birsel Küçükersan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Solmaz Zeybekçi (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir)
09:00-09:30	Nakil Sürecinde Oral Bakım ve Mukozit Tedavisi/Profilaksisi: Nazlı Özsöz (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul)
09:30-10:00	Nakil Sürecinde Cilt/Genital ve Rektal Bölge İle İlgili Komplikasyonların Yönetimi: Ayşe Kobak (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)
10:00-10:30	Allojeneik Nakillerde Beslenme: Tolga Cüceoğlu (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara)
10:30-11:00	ARA
	OTURUM II Moderatörler: Esra Bayrak (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli), Fatma Tekin (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)
11:00-11:30	Damar Yolu Muayenesi/Korunması ve Kateter Bakımı, Komplikasyonları, Yerleştirme/Çıkarma Endikasyonları: Kevser Arslan (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)
11:30-12:00	Hücre Aferezi Öncesi Hasta/Verici Hazırlanması, Ürünün Toplanması: Güneş Yiğit (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)
12:00-12:30	Ürünün Etiketlenmesi, Saklanması: Serpil Baysal (Erciyes Üniversitesi, Kayseri)
12:30-13:30	ARA
	OTURUM III Moderatörler: Nebahat Öztürk (Ankara Üniversitesi, Ankara), Rahime Ören (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)
13:30-14:00	Hastanın Reinfüzyona Hazırlanması/Reinfüzyonda Dikkat Edilmesi Gerek Noktalar: Merve Demir (Medipol Mega Üniversitesi, İstanbul)
14:00-14:30	Merkeze Hücresele Ürünün Kabulü/Kontrolü: Sevil Özhan (Medicalpark Bahçelievler Hastanesi, İstanbul)
14:30-15:00	Ürün Saklanması/Eritilmesi/İnfüzyonu Sırasında İstenmeyen Olaylara Örneklerle Yaklaşım: Handan Demiroğlu (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)
15:00-15:30	ARA
	OTURUM IV Moderatörler: Seçkin Erdal (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul), Şerife Koçubaba (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul)
15:30-16:00	Onam Alınması (Ürün İmhası Dahil): Kader Çalışkan (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli)
16:00-16:30	Kan Transfüzyonunda Dikkat Edilecek Noktalar: Nihal Özkan (Medipol Mega Üniversitesi, İstanbul)
16:30-17:00	Intravenöz ve Subkutan İmmunoglobulin Kullanımı: Sevgi Kahyaoğlu (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)
17:00-17:30	ARA
17:30-18:30	Merkezler Arasında Etkileşim: Genel Tartışma: Nevin Çetin (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)
18:30	KAPANIŞ

BİLİMSEL PROGRAM

10 MART 2022, PERŞEMBE

TARTIŞMALI KONULAR VE ZOR OLGULAR KURSU

SAAT

SALON 7

13:00

AÇILIŞ: Muhlis Cem Ar (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul)

13:00-13:40

MULTIPL MYELOM OTURUMU

Moderatör: **Ali Zahit Bolaman (Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)**

Panelistler: **Tülin Fıratlı Tuğlular (Marmara Üniversitesi, İstanbul), Sevgi Beşışık (İstanbul Üniversitesi, İstanbul)**

– 40 Yaşında Dirençli Myelom Hastam Var: **Tayfur Toptaş (Marmara Üniversitesi, İstanbul)**

– AL Amiloidoz ve Nakil: **Tuğrul Elverdi (İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, İstanbul)**

13:40-14:00

ARA

14:00-14:40

NAKİLE HAZIRLIK OTURUMU

Moderatör: **Yener Koç (Medicana Hastanesi, İstanbul)**

Panelistler: **Cafer Adıgüzel (Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul), Bülent Eser (Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya)**

– Erişkin Hastam, Çocuk Vericim Var. Nelere Dikkat Etmeliyim?: **İlknur Kozanoğlu (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)**

– Haploidentik Nakilde Donör Spesifik Antikorum Var, Nasıl Desensitize Edebilirim?: **Osman Kara (Medicalpark Göztepe Hastanesi, İstanbul)**

14:40-15:00

ARA

15:00-15:40

KEMİK İLİĞİ YETERSİZLİĞİ OTURUMU

Moderatörler: **Meliha Nalçacı (İstanbul Üniversitesi, İstanbul), Leylagül Kaynar (Medipol Üniversitesi, İstanbul)**

Panelistler: **Şule Ünal Cangül (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), Emine Tülay Özçelik (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)**

– Aplastik Anemide Haploidentik Nakil: **Selami Koçak Toprak (Ankara Üniversitesi, Ankara)**

– PNH ve Allojeneik Nakil: **Deniz Gören Şahin (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul)**

15:40-16:00

ARA

16:00-17:00

ENFEKSİYON OTURUMU

Moderatör: **Ahmet Muzaffer Demir (Trakya Üniversitesi, Edirne)**

Panelistler: **Simten Dağdaş (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara), Fatma Visal Okur (Hacettepe Üniversitesi, Ankara)**

– Verici HbAg Pozitif. Ne Yapmalıyım?: **Müge Gündoğdu (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul)**

– Nakil Hastam COVID Oldu. Ne Yapmalıyım?: **Sinem Civriz Bozdağ (Ankara Üniversitesi, Ankara)**

– Allojenik Kök Hücre Nakli Sırasında Antibiyotik Profilaksisi Kime, Ne Zaman ve Ne Süre İle?: **İrfan Yavaşoğlu (Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın)**

17:00-17:20

ARA

BİLİMSEL PROGRAM

10 MART 2022, PERŞEMBE	
TARTIŞMALI KONULAR VE ZOR OLGULAR KURSU	
SAAT	SALON 7
18:20-18:40	ARA
18:40-19:40	<p>MRD / NÜKS HASTALIK OTURUMU Moderatör: Türkan Patıroğlu (Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Ankara) Panelistler: Savaş Kansoy (Ege Üniversitesi, İzmir), İlhami Kiki (Medicalpark Hastanesi, Gaziantep)</p> <ul style="list-style-type: none">– Konsolidasyon Sonrası MRD Pozitif t(8:21) AML Hastam Var, Nakil Yapmalı mıyım?: Mahmut Yeral (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana)– Nakil Sonrası MRD Pozitif ALL'li Hastam Var: Suar Çakı Kılıç (Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul)– Nakil Sonrası SSS Nüksü Olan HLH Hastam Var: Yeter Düzenli Kar (Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar)
THD HEMATOLOJİDE ENFEKSİYONLAR VE DESTEK TEDAVİLERİ BAK TOPLANTISI	
SAAT	SALON 6
20:30-21:00	<p>Hematolojik Malignitelerde Sekonder Antifungal Profilaksinin Yeri Konuşmacı: Sinem Civriz Bozdağ (Ankara Üniversitesi, Ankara)</p>

BİLİMSEL PROGRAM

11 MART 2022, CUMA

SAAT	A SALONU	B SALONU
08:00-09:00	DONÖR SEÇİM OTURUMU Oturum Başkanları: Hakan Özdoğu (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana), Gülsan Sucak (Medicalpark Bahçelievler Hastanesi, İstanbul) – Donör Seçimi: Klinik Değerlendirme: Filiz Vural (Ege Üniversitesi, İzmir) – Donör Seçimi: Tam Uyumlu Nakilden Haplo Nakile HLA Uyumunun Değerlendirmesi: Meltem Kurt Yüksel (Ankara Üniversitesi, Ankara)	ENFEKSİYON OTURUMU Oturum Başkanları: Namık Yaşar Özbek (Ankara Şehir Hastanesi, Ankara), Tülin Tiraje Celkan (İstinye Üniversitesi, İstanbul) – COVID-19 Döneminde Dünyada ve Ülkemizde HKHN: Ceyhun Bozkurt (Medicalpark Bahçelievler Hastanesi, İstanbul) – Anti-Bakterial Profilaksi: Arzu Akçay (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul) – Anti-Viral Profilaksi: Osman Alphan Küpesiz (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)
09:00-09:15	ARA	
09:15-10:45	KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ GVHH YÖNETİMİ OTURUMU Oturum Başkanları: Seçkin Çağırğan (Medicalpark İzmir Hastanesi, İzmir), Önder Arslan (Ankara Üniversitesi, Ankara) – aGVHH Yönetimi: Riske Dayalı Yaklaşım: Eren Gündüz (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir) – kGVHH Yönetimi: Güncel Tedaviler Temelinde Yaklaşım: Şahika Zeynep Akı (Başkent Üniversitesi, Ankara) – Akut GVHH ve Kronik GVHH Tedavisinde İmmunosüpresifleri Ne Zaman Keselim?: Ali İrfan Emre Tekgündüz (Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul)	GRAFT-VERSUS OTURUMU Oturum Başkanları: Özcan Bör (Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir), Adalet Meral Güneş (Bursa Uludağ Üniversitesi, Bursa) – Pediatrik Akut GvHH Tedavisinde Yeni Ne Var?: Didem Atay (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul) – Graft-Versus Lösemi: Vedat Uygun (Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya) – Akut GvHH Tedavisinde Destek Bakım ve Beslenme: Emine Zengin (Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli)
10:45-11:15	ARA	
11:15-11:55	UYDU SEMPOZYUMU Febril Nötropenik Hastalarda İFİ: Erken Tedavinin Önemi Oturum Başkanı: Güner Hayri Özsan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir) Konuşmacı: İftihar Köksal (Acıbadem Atakent Hastanesi, İstanbul)	
11:55-13:00	ÖĞLE YEMEĞİ	
13:00-13:40	UYDU SEMPOZYUMU Relaps/Refrakter Akut Lenfoblastik Lösemi Tedavisinde Blinatumomab Oturum Başkanları: Osman İlhan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Zafer Gülbaş (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli) Konuşmacı: Hasan Atilla Özkan (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul)	
13:40-14:00	ARA	

BİLİMSEL PROGRAM

11 MART 2022, CUMA

SAAT	A SALONU	B SALONU
14:00-15:00	MULTIPL MYELOM OTURUMU Oturum Başkanları: Güner Hayri Özsan (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir), Meral Beksaç (Ankara Üniversitesi, Ankara) – Immune Escape and Dynamics of Early Progression Following Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: Saad Usmani (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, USA) – Multipl Myelom'da Ototolog Kök Hücre Nakli Sonrası İzlem Önerileri, Pekiştirme ve İdame Tedavisi: Ömür Gökmen Sevindik (Medipol Üniversitesi, İstanbul)	ZOR KARARLAR OTURUMU Oturum Başkanları: Sema Anak (Medipol Üniversitesi, İstanbul), Gülyüz Öztürk (Acıbadem Altunizade Hastanesi, İstanbul) – Orak Hücreli Anemide Hematopoetik Kök Hücre Nakli: Bülent Antmen (Acıbadem Hastanesi, Adana) – Edinsel Aplastik Anemide Alternatif Donörün Yeri Var mı?: Barış Malbora (Yeni Yüzyıl Üniversitesi, İstanbul) – Nakil Sonrası Zayıf Graft Fonksiyonu: Elif Ünal İnce (Ankara Üniversitesi, Ankara)
15:00 -15:20	ARA	
15:20-16:00	UYDU SEMPOZYUMU Hematolojik Malignitelere İnvaziv Fungal Enfeksiyon Yönetimi ve Aplastik Anemi Tedavisinde Güncel Gelişmeler Oturum Başkanı: Sevgi Beşişik (İstanbul Üniversitesi, İstanbul) Konuşmacı: Güray Saydam (Ege Üniversitesi, İzmir)	
16:00-16:15	ARA	
16:15-17:45	LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLARDA NAKİL OTURUMU Oturum Başkanları: Burhan Ferhanoglu (Koç Üniversitesi, İstanbul), Gülsüm Özet (Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara) – Lenfoma Ototolog Kök Hücre Nakli Hazırlık Rejminde BEAM ve Alternatifleri: Mehmet Yılmaz (Gaziantep Sanko Üniversitesi, Gaziantep) – Kronik Lenfositik Lösemi Tedavisinde Allojeneik HKHN'inin Yeri: Olga Meltem Akay (Koç Üniversitesi, İstanbul) – Ototolog Nakil Sonrası Lenfoma Hastalarında İdame Tedavi: Kime ve Ne Zaman?: Murat Albayrak (SBÜ, Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Ankara)	İMMÜN YETMEZLİK OTURUMU Oturum Başkanları: Mehmet Akif Yeşilipek (Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya), Hale Ören (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir) – İmmün Yetmezliklerde Nakil Endikasyonları: Hangi Hastada Ne Zaman?: Musa Karakükcü (Erciyes Üniversitesi, Kayseri) – Güncel Rehberlere Göre İmmün Yetmezliklerde Hazırlık Rejimleri: Barış Kuşkonmaz (Memorial Ankara Hastanesi, Ankara) – İmmün Yetmezlikli Hastalarda Nakile Hazırlık ve Nakil Sonrası İzlem: Gülsün Karasu (Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya)
17:45-18:00	ARA	
18:00-19:30	SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI	

BİLİMSEL PROGRAM

12 MART 2022, CUMARTESİ

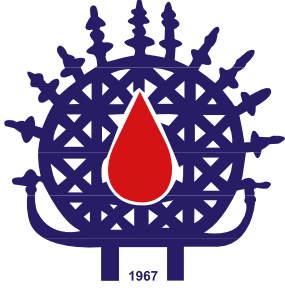
SAAT	A SALONU
08:00-08:45	KOMPLİKASYON OTURUMU Oturum Başkanları: Meltem Aylı (SBÜ Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara), Işık Kaygusuz Atagündüz (Marmara Üniversitesi, İstanbul) – Sinüsoidal Obstrüksiyon Sendromu Profilaksi ve Tedavisi: Songül Şerefhanoglu (Medicalpark Gaziosmanpaşa Hastanesi, İstanbul) – Allojeneik HKHN ve Şelasyon: Ne Zaman ve Ne Kadar?: Funda Tayfun Küpesiz (Akdeniz Üniversitesi, Antalya)
08:45-09:00	ARA
09:00-10:30	SAĞLIK OTORİTESİ OTURUMU Oturum Başkanları: Osman İlhan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Teoman Soysal (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul) – Türkiye ve Avrupa'daki Merkezlerin KİT Aktivitesi ve Sonuçları Bakımından Karşılaştırılması: Mutlu Arat (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul) – Türkiye ve Avrupa'da Merkezlerin Ciddi Olumsuz Olay Raporları Bakımından Karşılaştırılması: Can Boğa (Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana) – Hücresel Tedavilere Sağlık Otoritesinin Bakışı: Fikriye Handan Öztunca (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara)
10:30-11:00	ARA
11:00-12:00	KÖPRÜLEME VE HÜCRESEL TEDAVİLER OTURUMU Oturum Başkanları: Zafer Gülbaş (Anadolu Sağlık Merkezi, Kocaeli), Hakan Göker (Hacettepe Üniversitesi, Ankara) – Lösemi/Lenfomada Köprüleme Tedavileri: Yeni Yaklaşımlar: Ant Uzay (Acıbadem Atakent Hastanesi, İstanbul) – CART Hücre Tedavisinde Güncel Gelişmeler: Ercüment Ovalı (Acıbadem Labcell, İstanbul)
12:00-13:00	ÖĞLE YEMEĞİ
13:00-13:40	UYDU SEMPOZYUMU GvHD Management Across The World; Experiences From Europe and China Oturum Başkanı: Gülsan Sucak (Medicalpark Bahçelievler Hastanesi, İstanbul) Konuşmacılar: Marie-Therese Rubio (Hopital Brabois, Nancy, France), He Huang (Zhejiang University, Hangzhou, China)
13:40-14:00	ARA
14:00-15:00	NÜKS ÖNLEME VE TEDAVİ STRATEJİLERİ OTURUMU Oturum Başkanları: Muhit Özcan (Ankara Üniversitesi, Ankara), Mustafa Çetin (Medstar Antalya Hastanesi, Antalya) – Allo-HKHN Sonrası Nüks AML: Profilaksi, Preemptif Yaklaşım ve Tedavi: Zübeyde Nur Özkurt (Gazi Üniversitesi, Ankara) – Allo-HKHN Sonrası Nüks ALL: Profilaksi, Preemptif Yaklaşım ve Tedavi: Aynur Uğur Bilgin (Koru Hastanesi, Ankara)
15:00-15:15	ARA



BİLİMSEL PROGRAM

12 MART 2022, CUMARTESİ

SAAT	A SALONU
15:15-16:15	HKHN KOMPLİKASYONLARI OTURUMU: ENDOTELYAL HÜCRE AKTİVASYONU Oturum Başkanları: Levent Ündar (Akdeniz Üniversitesi, Antalya), Ali Ünal (Erciyes Üniversitesi, Kayseri) – Endotelyal Aktivasyon ilişkili Gastrointestinal Komplikasyonlar Ayırıcı Tanı: Ali Uğur Ural (Bayındır Söğütözü Hastanesi, Ankara) – Endotelyal Aktivasyon ilişkili Pulmoner Komplikasyonlar Ayırıcı Tanı: Mutlu Arat (Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul) – Kompleman Aracılı KİT Komplikasyonları: Ferit Avcu (Memorial Hastanesi, Ankara)
16:15-16:30	ARA
16:30-17:30	KRONİK MİYELOPROLİFERATİF HASTALIKLAR OTURUMU Oturum Başkanları: Mehmet Sönmez (Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon), Sami Kartı (Acıbadem Atakent Hastanesi, İstanbul) – İdyopatik Miyelofibroзда Allojeneik Nakil: Ne zaman? Kime? Nasıl?: Hasan Atilla Özkan (Yeditepe Üniversitesi, İstanbul) – Tirozin Kinaz İnhibitörleri Döneminde Erişkin Kronik Miyeloid Lösemi Hastalarında Transplantasyon: Ebru Koca (Başkent Üniversitesi, Ankara)



Konuşma Metinleri

Akut ve Kronik Graft Versus Host Hastalığı Olgularında İmmünsupresif Tedaviyi Ne Zaman Keselim?

Dr. Ömür KAYIKÇI, Dr. Emre TEKGÜNDÜZ

Memorial Bahçelievler Hastanesi, İstanbul

Graft-versus-host hastalığı (GVHH) allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) sonrası görülen morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Kanıt dayalı veri eksikliği nedeniyle GVHH olgularında immünsupresif tedavinin (IST) ne zaman kesileceği konusunda farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Benzer şekilde merkezler arasında klinik pratikte kullanılan tanı ve evreleme terminolojisinin standardize olmaması farklı uygulamaların karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. GVHH'nın doğru bir şekilde tanınması ve şiddetinin belirlenmesi başarılı tedavinin ana unsurudur. O nedenle tanı, evreleme ve tedavide standardize edilmiş yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Bu derlemede akut GVHH (aGVHH) tanımlamasında Mount Sinai Acute GvHD International Consortium (MAGIC)¹, kronik GVHH'da (kGVHH) National Institutes of Health (NIH)² 2014 kriterleri ve GVHH olgularında steroid direnci ve bağımlılığı konusunda EBMT-NIH-CIBMTR³ kıstasları temel alınmıştır.

Grade II-IV aGVHH ve kGVHH'nın ilk basamak tedavisinde sistemik steroid kullanımı standard yaklaşımdır. Steroid tedavisine yanıt kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir. GVHH tedavisi sürecinde immünsupresif tedavinin ne zaman ve nasıl kesileceği birçok faktöre bağlıdır. Transplant öncesi remisyon durumu, transplant sürecinde kullanılan GVHH profilaksisi ve primer hastalığın GVT (graft versus tümör) duyarlılığı gibi GVT/GVHH dengesini etkileyebilecek unsurlar bunların bazılarıdır. GVHH sırasında remisyon durumu (ölçülebilir kalıntı hastalık varlığı), aGVHH risk skoru⁴, eşlik eden hastalıklar (CMV, aktif mantar enfeksiyonu), immünsupresif tedavi ilişkili yan etkiler mutlaka göz önüne alınmalıdır.

GVHH'da steroid tedavisinin kesilmesine yanıt (tam veya kısmi yanıt) alındıktan sonra başlanır. Ancak steroid tedavinin hangi sürede kesileceği, hastanın kliniğine göre karar verilmesi gereken kesin cevabı olmayan bir sorudur. Bununla birlikte aGVHH'da steroid tedavisinin alınan yanıtla da ilişkili oldukça yavaş bir şekilde azaltılması gerekir. Hızlı steroid kesilmesi aGVHH bulgularının alevlenmesine yol açabilir. İlk 1-2 hafta steroid dozunda değişiklik yapılmaz. Tam yanıt alınmış hastalarda steroid dozu 4 haftalık süreçte başlangıç dozunun %10'u düzeyine inilebilir. Daha sonra steroid azaltımına daha yavaş devam edilmelidir. Özetle tedaviye iyi yanıt veren aGVHH olgularında steroid tedavisinin toplam süresi ortalama 8 hafta olacaktır. kGVHH'da steroid tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi için ilacın en az 1 ay kullanımı gerekmektedir. Yanıtlı olgularda aGVHH ile kıyaslandığında steroid daha yavaş kesilmelidir. Steroid kesim hızına yanıt, steroid ilişkili yan etkiler ve birlikte kullanılan diğer ajanlar göz önüne alınarak bireysel karar verilir. Steroid dirençli olgularda steroid tedavisinin uzun dönem kullanımı ile ilgili yan etkilerden kaçınmak için ikinci basamak tedaviler düşünülmelidir⁵.

Steroid dirençli GVHH olgularında ikinci basamak standard bir tedavi yaklaşımı olmasına karşın ruxolitininib ile yapılan faz-3 çalışmalarının sonuçları steroid dirençli akut ve kronik GVHH'da umut vericidir. Steroid dirençli aGVHH olgularında yapılan REACH-2 çalışmasının kullanılan protokole göre yanıt kriterleri Tablo-2'de özetlenmiştir⁶. Ruxolitininib'in steroidi dirençli aGVHH'nda ikinci basamak tedavide yerini alması beraberinde ruxolitininib direncinin nasıl tanımlanması gerektiği sorunu gündeme getirmiştir. Yakın zamanda

Tablo 1. Steroid yanıt kriterleri

	aGVHH	kGVHH
Direnç	≥2 mg/kg/gün prednizon tedavisi başlangıcından 3-5 gün içinde aGVHH'nin progresyonu ya da tedavi başlangıcından 5-7 gün içinde düzelme görülmemesi ya da 28 günden daha fazla bir süre zarfında steroid dahil IST ile tam olmayan yanıt	1-2 hafta içinde ≥1 mg/kg/gün prednizon tedavisi altında kGVHH'nin progresyonu ya da 1-2 ay içinde ≥0,5 mg/kg/gün (ya da 1mg/kg gün aşırı) prednizon tedavisi altında kGVHH'nin stabil seyretmesi
Bağımlılık	Steroid tedavisinin 2 mg/kg/günden daha aza düşürülebilmesi veya steroid azaltılırken aGVHH'nin nüks etmesi	En az 8 hafta süre zarfında steroid tedavisinin 0,25 mg/kg/günden (ya da 0,5mg/kg gün aşırı) daha aza düşürülebilmesi ile ilgili en azından iki başarısız teşebbüs
İntolerans	Steroid kullanımı yüzünden beklenmedik bir toksisitenin ortaya çıkması	

Tablo 2. aGVHH yanıt kriterleri (REACH-2)

Kategori	Tanım
Tam yanıt (TY)	Ek tedaviye gereksinim duyulmadan tüm organ skorlarının 0 olması
Kısmi yanıt (KY)	Ek tedaviye gereksinim duyulmadan ve başka bir organda ilerleme olmaksızın en az bir organda organ skorunda 1 derece azalma
Yanıtız	Başka bir organda ilerleme olmaksızın hiçbir organda düzelme olmaması
Karışık yanıt	En az bir organda organ skorunda 1 derece azalmaya eşlik eden bir organda ilerleme ya da yeni bir organda aGVHH tutulumu
İlerleme	Hiçbir organda düzelme olmaksızın en az bir organda organ skorunun en az 1 derece artması

Tablo 3. Ruxolitinib dirençli aGVHH

Aşağıdaki kriterlerinden en az birinin varlığı
1- Başlangıç ile karşılaştırıldığında 5-10 gün ruxolitinib tedavisi sonrasında hastalığın evre/derecesinde objektif bir artış ya da yeni organ tutulumu ile karakterize GVHH progresyonu
2- 14 gün tedaviye rağmen tam yanıt ya da kısmi yanıt elde edilememesi
3- Tedavinin herhangi bir zamanında hastalığın evre/derecesinde objektif bir kötüleşme ya da yeni organ tutulumu ile karakterize yanıt kaybı

Tablo 4. kGVHH yanıt kriterleri (REACH-3)

Kategori	Tanım
Tam yanıt (TY)	Ek tedaviye gereksinim duyulmadan tüm organlarda kGVHH ilişkili belirti/bulguların kaybolması
Kısmi yanıt (KY)	Ek tedaviye gereksinim duyulmadan ve başka bir organda ilerleme olmaksızın en az bir organda kGVHH ilişkili belirti/bulgularda iyileşme
Yanıtız İlerleme Karışık yanıt Stabil	TY veya KY dışı durumlar Başka bir organda TY/KY olmaksızın bir organda kGVHH belirti/bulgularında kötüleşme En az bir organda TY/KY ve başka bir organda kGVHH belirti/bulgularında kötüleşme Hiçbir organda düzelme olmaması veya stabil hastalık
Alevlenme	TY/KY sağlandıktan sonra IST azaltımı sonrasında kGVHH belirti/bulgularında kötüleşme. IST değişimi ya da yeni bir ilaç eklenmesi gerekmiyor ise tedavi başarısızlığı olarak yorumlanmaz
Nüks	IST azaltılarak kesildikten sonra kGVHH belirti/bulgularının yeniden belirmesi

steroid yanıtız aGVHH olgularında ruxolitinib direncini tanımlamakta kullanılması önerilen kriterler Tablo-3'de sunulmuştur⁷. REACH-2 protokolüne göre ruxolitinib azaltımına 56. gün sonrası başlanmalıdır. Medyan ruxolitinib kullanma süresinin ise 63 (6-393) gün olduğu görülmüştür.

Benzer şekilde steroid dirençli olup, ikinci basamakta ruxolitinib ile yanıt alınan kGVHH olgularında ilacın faz-3 çalışmasında önerilen tedavi yaklaşımı günlük pratikte uygulanabilir. REACH-3 çalışma protokolünde kullanılan kGVHH yanıt kriterleri Tablo-4'de verilmiştir. Ruxolitinib için basa-

maklı azaltma önerilmektedir. Önce steroid, sonra CNI (kalsinörin inhibitörleri) ve sonra ruxolitinib kesilmeye başlanmalıdır. TY/KY sağlandıktan 2 hafta sonra steroid azaltımına başlanabilir. Steroid azaltılırken alevlenme olursa bir sonraki azaltma denemesine 3 aydan önce başlanmaz. 24 hafta (6 siklus) geçmeden ve steroid kesilmeden CNI/Ruxolitinib azaltımına geçilmez. CNI dozunda azaltma ayda %25'i aşmamalı ve Ruxolitinib dozunda azaltma 2 ayda %50'yi aşmamalıdır⁸.

Kaynaklar

- Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the mount sinai acute GVHD international consortium. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 4-10.
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 389-401.
- Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, et al. EBMT-NIH-CIBMTR task force position statement on standardized terminology & guidance for graft versus host disease. Bone Marrow Transplant 2018; 53: 1401-15.
- MacMillan ML, Robin M, Harris AC, DeFor TE, Martin PJ, Alousi A, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 761-67.
- Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for hematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol 2020; 7: e157-67.
- Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. N Engl J Med 2020; 382: 1800-10.
- Mohty M, Holler E, Jagasia M, Jeng R, Malard F, Martin P, et al. Refractory acute graft-versus-host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness. Blood 2020; 136: 1903-6.
- Zeiser R, Polverell N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. N Engl J Med 2021; 385: 228-38.

Ndotelyal Aktivasyon İlişkili Gastrointestinal Komplikasyonlar; Ayırıcı Tanı

Dr. Ali Uğur Ural

Bayındır Hastanesi, Ankara

E Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası endotelial aktivasyon, hayatı tehdit eden ve klinik gidişin süratle bozulduğu birtakım komplikasyonlara sebep olur. Bunlar arasında akut graft-versus host hastalığı (aGVHH), transplant-alkali trombotik mikroanjyopati (TA-TMA) ve sinüzoidal tıkanma hastalığı/veno okluziv hastalık (SOS/VOD), kapiller sızıntı sendromu (CLS) ve yaygın alveolar hemoraji (DAH) vardır. Nitekim yapılan çalışmalar endotelial aktivasyon ve hasarının, sayılan komplikasyonların patogenezinde yer almasının yanında ve aGVHH'nin sonucu değil sebebi olduğunu göstermektedir (1). HKHN sonrası erken başlamalarına ilave olarak, sayılan komplikasyonlar birçok ortak özelliği birlikte taşırlar. Bu komplikasyonların hepsi kapiller seviyede başlar (sistemik veya bir veya daha fazla organda) ve klinik bulgular açısından da örtüşen ortak özelliklere sahiptirler.

Endotel hücrelerinin (EH), dolaşımdan hücre ve dokulara madde taşınması, homeostaz ve pıhtılaşma (doku faktör yolağı inhibitörleri sentezi, faktör VII ve X'un aktivasyonun düzenlenmesi, trombin ve von Willebrand faktör (vWF) oluşması), konak savunması, damar tonüsünün düzenlenmesi (Angiopoetin-1 ve -2 (ANG2)), inflamasyon (E-selektin, P-selektin, hücre içi adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve damar hücre adezyon molekülü (VCAM)) ve anjiogenezin düzenlenmesinde görevleri vardır (2).

Proinflamatuvar sitokinler ve immün düzenleyici ajanlar, endotelial ortamı vazodilatasyonda azalma ve protrombotik özelliklerle karakterize proinflamatuvar bir duruma çevirirler. Bu durum EH aktivasyonu olarak bilinir ve inflamatuvar cevapta ana rol oynar. Aktiflenmiş EH'lerin adaptif fonksiyonları faydalı olabilir. Dokuya özgün EH'ler, homeostazı destekleyen özgün faktörler ifade ederler. Bunlar arasında olan WNT2, WNT9B ve MMP14 ve damar endotelial büyüme faktörünün (VEGF) karaciğer ve akciğer dokusunu rejenere ettiği gösterilmiştir. Dokuya özgü EH'lerinin organogenesis ve homeostaza da faydalı olabileceği gösterilmiştir (3).

Endotelial aktivasyon zararlı da olabilir. Bariyer fonksiyonunun ortadan kalkması, ödem ve TNF-alfa gibi eriyen maddelerin salınımına yol açar, bu da endoteli hasara uğratabilir. Adezyon molekülü ifadesinde artış (ICAM-1, selektinler, integrinler gibi) vasküler adezyonda artışa, lökosit göçüne yol açar ve vasküler sızıntıya yol açan inflamatuvar bir yanıtı teşvik eder ve ödemi daha da artırır. Trombojenik potansiyel de artabilir, bu da damar tıkanıklığına ve inme gibi vasküler trombotik olaylara yol açabilir. Artan shear etkisinin bir sonucu olarak alyuvarların parçalanması, anemi, trombositopeni, renal ve nörolojik disfonksiyon da ortaya çıkabilir (4-6).

HKHN'de birçok sayıda faktöre bağlı olarak sürekli aktivasyon nedeniyle EH hasarı ortaya çıkar. Multiple myeloma, lösemi veya lenfomada da HKHN'den bağımsız olarak EH'leri aktive olabilir (2). HKHN'de hazırlama rejiminde kullanılan kemoterapi ilaçları da EH'leri aktive eder ve inflamatuvar süreci uyarır. Total vücut ışınlanması (TVI) EH apoptozuna sebep olur ve ICAM-1 ifadesini artırır. Hazırlama rejiminde kullanılan kemoterapi rejiminin tipi (busulfan ve/veya TVI ile siklofosamid kombinasyonu), naklin tipi, alloreaktivite (kök hücre kaynağı) de EH hasarının derecesini belirler (7). Yüksek doz hazırlama rejimlerinden kaynaklanan

EH hasarı proinflatuar sitokinleri (IL-1, IL-8, IL-2, TNF-alfa, IF-gama) indükler, prokoagulan faktörlerin (vWF, trombomodulin (TM) ve plazminojen aktivatör tip-1 (PAI-1)) salınımını artırır, çözünür yapışma moleküllerinin (sE-selektin, sICAM-1, sVCAM-1) ifadesini artırır (8). Fludarabin, EH üzerindeki MHC sınıf I ifadesini artırarak hücrelerin sitotoksik T lenfositler tarafından lizisini artırır (9). HKHN'de kullanılan sirolimus ve kalsinörin inhibitörleri EH hasarını artırır. HKHN sonrası yüksek tacrolimus seviyeleri de EH hasarı ile alakalı HKHN komplikasyonları artırır (10).

EH aktivasyon ve hasarının belirteçleri nelerdir? Koagülasyon faktörleri (vWF, TM, PAI-1 ve vWF-yıkan proteaz veya ADAM13 aktivitesi) ve çözünür hücre yapışma molekülleri (sICAM) EH aktivasyon ve hasarının güvenilir belirteçleridir. HKHN sonrası endotelial aktivasyona bağlı komplikasyonların ayırıcı tanısında da sıklıkla bu belirteçler kullanılır. EH'leri tarafından ifade edilen vWF, TM ve ANG2 sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında HKHN öncesinde de artmış olarak bulunmuştur. Bu da EH'lerin altta yatan hematolojik hastalık tarafından daha önceden aktive edildiğini ve hasara uğratıldığını göstermektedir (2,11). Otolog ve AHKHN'den 1 hafta sonra vWF ve sICAM-1'de artış gözlenirken, PAI-1, TM ve ANG2'de sadece AHKHN'e giden vakalarda artış gözlenmiştir (12). Bir başka çalışmada AHKHN sonrası endotelial hasarın bir göstergesi olarak tüm vakalarda sICAM ve PAI-1 seviyeleri artmış bulunmuştur (13).

SOS, TA-TMA ve aGVHH gelişen AHKHN vakalarında vWF ve TM seviyelerinde artış gözlenmiştir. AHKHN'den bir hafta sonra ölçülen vWF ve TM seviyeleri (ICAM-1 ve E-selektin ile beraber) aGVHH profilaksisi için tacrolimus ve sirolimus ile tedavi edilen vakalarda SOS gelişimini öngören bir belirteç olarak kullanılmıştır (14). PAI-1 dolaşımdaki seviyeleri SOS'lu hastalarda yüksek olarak bulunurken, GVHH'lu hastalarda normal bulunmuştur. PAI-1 seviyelerindeki artış, sadece SOS ve GVHH ayırımında değil aynı zamanda diğer karaciğer hasarlarından da ayırıcıdır (15). Çözünür ICAM-1 ve E-selektin konsantrasyonları GVHH ve SOS'da; çözünür VCAM-1 seviyeleri özellikle daha sonra GVHH ve TA-TMA gelişen vakalarda; P-selektin seviyeleri de şiddetli SOS gelişen vakalarda yüksek olarak bulunmuştur (14). Bunun yanında L-Fikolin, hyaluro-

nik asit (HA), VCAM-1 paneli SOS'un klinik bulguları ortaya çıkmadan bile, nakil sonrası 1. günde dahi yüksek riskli SOS vakalarını tanımlayabilir (16). Yüksek VEGF seviyesi GVHH için tanısal olabilir, ancak GVHH başlangıcından önce artmadığı için prediktif değildir (17). ANG2 seviyeleri HKHN'den önce de yüksek bulunmuştur, ancak GVHH gelişmesinden sonra ANG2 seviyelerinde ilave yükseliş daha gözlenir (11). TNF-alfa aGVHH'da hasarın başlaması ve yayılmasında rol oynayan önemli bir sitokindir, SOS'da da yükselir (18). Çözünür IL2 reseptör alfa (sIL2Ralfa) konsantrasyonunda henüz klinik olarak GVHH gelişmeden önce artış vardır ve GVHH gelişim ve şiddetinde prediktif rolü vardır (19). TNF-alfa gibi sIL2Ralfa'da SOS ve bakteriyel enfeksiyonlarda da yükselir ve GVHH için özgün bir biyomarker değildir. Bunun yanında ST2, antimikrobiyal peptid rejenera olan islet-türeyen protein 3 alfa (REG3alfa) ve çözünür tümör nekrozis faktör reseptör 1 (sTNFR1), GVHH başlangıcında veya HKHN'den 1 hafta sonra GVHH gelişen vakalarda da tanımlanmıştır (1). Endotelial Aktivasyon ve stress indeksi (EASIX) denilen yeni panel -Laktat Dehidrogenaz (U/L) x Kreatinin (mg/dL) / Trombosit (10⁹/L)- HKHN 0. günde yüksek bulunduğu takdirde GVHH ve TA-TMA vakalarında yüksek mortaliteyi belirtmektedir (20).

Endotel hasarının diğer belirtici de dolaşımdaki endotel hücreleri (CEC) ve endotel progenitor hücrelerdir (EPC). CEC'lar endotelial markerların (vWF, CD31, CD144, CD146) bulunması ve lökosit markerlerinin olmaması ile tanınırlar. EPC'lar ise kemik iliği kaynaklı hücreler olup, angiogenezde ve endotel hasarı sonrası tamirde görevlidirler ve CD34, CD133, VEGFR2, vWF, CD117 ve CD144 ifadesi ile tanınırlar (21). CEC sayısı GVHH gelişen vakalarda ve engraftment durumunda artar ve tedavi cevabını da gösterir (1).

HKHN sonrası endotelial aktivasyon ile ilişkili komplikasyonlar arasında akut GVHH, TA-TMA, SOS/VOD, CLS ve DAH vardır. Ortaya çıkan bu komplikasyonlar kök hücre infüzyonundan sonra erken başlangıç, örtüşen ortak klinik belirtiler, tanı ve belirlenmiş tedaviler için iyi tanımlanmış klinik kriterlerin yokluğu ve geri dönüşsüz çoklu organ yetmezliğine gidip gibi ortak özellikleri paylaşırlar. Bunlar arasında GIS alakalı olarak TA-İntestinal TMA, SOS ve GVHH vardır.

TA-İntestinal TMA; otolog veya AHKHN sonrası ortaya çıkan nadir fakat ölümcül bir komplikasyondur. Akut GVHH, siklosporin ve tacrolimus kullanımı ve TVI bu komplikasyona katkıda bulunurken, hazırlama rejiminde kullanılan kemoterapi ilaçları ve daha önceden enfeksiyon varlığı da TMA patogenezinde rol oynar (22). GIS, HKHN sonrası TMA için sık bir yöre olup, TMA'nın sebep olduğu iskemik enterokolit, GIS GVHH'ni taklit eder, ancak GVHH ile birlikte de bulunabilir. Ayırıcı tanı zor olmakla birlikte böbrek tutulumu, LDH yüksekliği ve parçalanmış eritrositlerin oranı da tanıda yardımcı olur. Bunun yanında dirençli ishali olan HKHN vakalarında GIS'in patolojik incelenmesi şarttır. Ayrıca, konservatif tedaviye dirençli kanlı ishali olan TMA vakalarında opak madde kullanılmadan alınan tomografide intraluminal veya intramukozal kanama sıklıkla gösterilir (23,24).

GIS-aGVHH; fizyopatolojisinde alıcının intestinal epitel, stroma, immün hücreleri ve luminal mikrobiyolojik florası önemli rol oynar. Güçlü bir inflammatuar yanıt TNF alfa, IL-1, IL-6 salınımını artırır ve antijen sunan hücreleri uyarır. Hazırlama rejimi veya enfeksiyon, intestinal dokuyu hasara uğratar ve bu da bakteriyel ürünlerin kan veya lenfoid dokuya yer değiştirmesine sebep olur. GIS aGVHH'da goblet hücreleri ve intestinal kök hücrelerin de azaldığı gösterilmiştir (25). Goblet hücrelerinin hasara uğramasından sonra bazı bakteri, mantar ve virusların da GIS aGVHH'nin gelişmesine katkıda buldukları gözlenmiştir. Nötrofiller, doğal öldürücü hücreler ve makrofajlar da doku hasarına katkıda bulunurlar. Üst GIS akut GVHH'da bulantı/kusma, tokluk hissi, anoreksi gözlenirken, alt GIS aGVHH'da nakilden ortalama 20 gün sonra diyare ve abdominal ağrı ortaya çıkar. Ayırıcı tanıda üst GIS aGVHH'da emetik ilaçlar, hazırlama rejiminde kullanılan ilaçlar, herpes virüs, *Helicobacter Pylori* varken, alt GIS aGVHH'da hazırlama rejiminde kullanılan ilaçlar, CMV ve adenovirus gibi viral enfeksiyonlar, *Clostridium difficile* vb bakteriyel enfeksiyonlar, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidia* gibi parazitik enfeksiyonlar ve diğer ilaçlar düşünülmelidir. Endoskopik biyopsi ile patolojik değerlendirme tanı ve ayırıcı tanıda önemlidir (26).

Hepatik- aGVHH'de; endotel hasarı yanında alloreaktif sitotoksik T lenfositler ve TNFalfa fizyopatolojide rol oynar. Th1/Th17 denge-

sizliği ve Th1 -tip reaktivasyonda ve IL-18 seviyelerinde artış karaciğer aGVHH'dan sorumludur. Patolojisinde bilier epitel hasarı, portal ve diffüz lobüler inflamasyon ve uzamış vakalarda da hepatoselüler balonlaşmaya ve dejenerasyona sebep olan kolestazis vardır (27). Ayırıcı tanıda enfeksiyonlar, ilaç toksisitesi, SOS, demir yüklenmesi, safra yolu hastalıkları ve engraftment sendromu (ES) vardır. ES, sıklıkla otolog HKHN sonrası nötrofil engraftment aşamasında gerçekleşir. Sıklıkla kendi kendini sınırlar veya çoklu organ yetmezliğine de gidebilir. IL-1, TNFalfa, IF gamma, IL2Ralfa, TNFRalfa gibi inflamatuvar sitokinlerde, TM, PAI-1 ve CRP artışı ve kompleman aktivasyonu ES'da rol oynayabilir (25). Siklofosfamid, tacrolimus/MTX/ATG kullanımı ES riskini azaltırken, daha önceden bortezomib veya lenalidomid kullanımı ES riskini artırır (28). Genç hastalar, erkek-erkek nakil yapılanlar, akraba dışı nakil, kordon kanı kullanımı, ABO uyumsuzluğu, myeloablatif hazırlama rejimi ve TVI kullanımı da ES için risk faktörüdür. Akut karaciğer GVHH'da kolestatik sarılık, eozinofili, ALP, AST ve ALT seviyelerinde hafif artış yanında AST ve ALT seviyelerinde sarılıkla beraber veya onuz ani artış da olabilir. Tanı için karaciğer biyopsisi önerilir (29).

VOD/SOS; kök hücre infüzyonundan sonra günler veya haftalar içinde ortaya çıkan, hazırlama rejimi esnasında oluşan toksik metabolitlerin hepatositlere ve sinüzoidal endotel hücrelerine hasarı ile oluşan ölümcül bir komplikasyondur. Refrakter trombositopeni, hepatomegali, ascite, sarılık ile karakterize olup, çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar ilerler (30). Sinüzoidal EH'lerinin hasarı ile homostatik denge bozulur, nitrik oksit üretimi azalır, matriks metalloproteinazların (MMP) seviyesi artar, hücrel ve hücre dışı debris damar dışına çıkar, Disse boşluğunda eritrosit ekstrasvasyonu ve trombosit agregasyonu oluşur ve tablo tam sinüzoidal tıkanma, post-sinüzoidal portal hipertansiyon ve hepatosit disfonksiyonu ile sonuçlanır.

Risk faktörleri içerisinde daha önce bir karaciğer hastalığının bulunması önem taşır. Hastalarda akciğer difüzyon kapasitesinin azalmış olması da endotel hasarını

ve kemoterapiye bağlı karaciğer hasarını da düşündürür. Bunun yanında ileri yaş, performans durumu, altta yatan hastalık, hazırlama rejiminde busulfan, Ara-C, siklofosfamid ve TVI kullanılması, akraba dışı nakil, HLA uyumsuzluk derecesi, T-hücre ayıklanması yapılmamış ürün kullanımı, hazırlama rejiminde siklofosfamid/TVI ve GVHH profilaksisinde sirolimus kullanımı, hazırlama rejiminde busulfan-veya yüksek doz etoposid ile GVHH profilaksisinde MTX kullanımı SOS için risk faktörleri arasındadır (31).

Kliniğinde $\geq 5\%$ kilo alma, nakilden 3-6 gün sonra başlayan ödem, ağırlı hepatomegali, ascite ve sarılık ve sıvı tutulmasına bağlı renal, kardiak ve akciğer bulguları ve çoklu organ yetmezliğine gidiş vardır (30). Laboratuvar bulgularında transfüzyona refrakter trombositopeni, AST ve ALT ve/veya ALP değerlerinde artış, çoğunlukla konjuge hiperbilirubinemi vardır. Şiddetli vakalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu ile paralel PTZ değerinde uzama gözlenir.

Tanıda modifiye Seattle veya Baltimore kriterleri kullanılsa da revize EBMT kriterlerinin (32) kullanılması tercih edilir. Tanı açısından;

Klasik SOS (≤ 21 günden daha erken):

- Bilirubin (≥ 2 mg/dL) ve ilave olarak aşağıdaki kriterlerden 2 tanesi:
- Ağırlı hepatomegali
- Kilo alma ($\geq 5\%$)
- Ascite

Geç-oluşan SOS (≥ 21 günden daha geç):

- 21 günden daha sonra oluşan klasik SOS veya
- Histolojik olarak kanıtlanmış SOS veya
- Aşağıdaki kriterlerden 2 tanesi:
 - o Bilirubin (≥ 2 mg/dL)
 - o Ağırlı hepatomegali
 - o Kilo alma ($\geq 5\%$)
 - o Ascite ve ilave olarak
 - o Hemodinamik veya US ile SOS kanıtlanması

HKHN yapılan vakalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu, refrakter trombositopeni, sıvı aşırı yüklenmesi veya çoklu organ yetmezliği oluşturan diğer durumlar SOS'da ayırıcı tanıyı oluşturur. Ayırıcı tanıda şu tablolar akla getirilmelidir;

ES/CLS/Peri-engraftment respiratory distress sendromu (PERDS), HKHN'den 9-16 gün sonra ortaya çıkar ve ascite, ödem ve kilo alma ile SOS'u taklit eder; solunum sıkıntısı PERDS'nin asil belirtisidir. Bu sendromlarda enfeksiyonla ilişkisi olmayan ateş ve/veya makülopapüler döküntü daha ön plandadır; abdominal ağrı, hepatomegali ve karaciğer disfonksiyonu daha geri plandadır.

aGVHH ve SOS'da abdominal ağrı ve bilirubin seviyelerinde artış bulunabilir, ancak GVHH'lu hastalarda sıklıkla beraberinde döküntü ve GIS tutulumu da eşlik eder ve daha geç ortaya çıkar ve engraftment ile çakışır.

Anormal karaciğer fonksiyonu durumları da SOS ile karışabilir. Ayırıcı tanıda hepatit B ve C, CMV, VZV, EBV, HHV-6, hepatosplenik kandidiasis gibi hepatik enfeksiyonlar dikkate alınmalıdır. Transaminazlarda önemli bir artış bu tipte karaciğer enfeksiyonlarının çoğunun ayırt edici özelliğidir. Aksine SOS, tipik olarak erken dönemde refrakter trombositopeni ve ardından transaminazlarda veya bilirubinde bir artış ile kendini gösterir. Ayrıca, siklosporin, tacrolimus, sirolimus, MTX, azol antifungal ilaçlar, TMP-SM, ribavirin ve busulfan gibi ilaçlar kolestazis ile birliktedir. İlaçlar öncelikle transaminazlarda artış ile ortaya çıkan karaciğer hasarına sebep olurlar; SOS'da gözlenen refrakter trombositopeni ilaç kullanımında ortaya çıkmaz.

Budd-Chiari sendromu ise hepatik ven ve inferior vena cava'nın tıkanıklığı ile ortaya çıkar ve US, Doppler, BT ve MRI ile kolaylıkla tanısı konur (30).

Kaynaklar

1. Lia G, Giaccone L. Biomarkers for early complications of endothelial origin after allogeneic hematopoietic stem cell transplantations: Do they have a potential clinical role? *Front Imm* 2021;12:641427.
2. Vion AC, Rautou PE et al. Interplay of inflammation and endothelial dysfunction in bone marrow transplantation: focus on hepatic veno-occlusive disease. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:629-643.
3. Hildebrandt GC, Chao N. Endothelial cell function and endothelial-related disorders following haematopoietic cell transplantation. *Br J Hematol*. 2020;190:508-519
4. Lebaschi A, Nakagawa Y et al. Tissue-specific endothelial cells: a promising approach for augmentation of soft tissue repair in orthopedics. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1410:44-56.
5. Blix ES, Husebekk A. Raiders of the lost mark -endothelial cells and their role in transplantation for hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2016;57:2752-62.
6. Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: Real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:709-19.
7. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 2014;124:344-353.
8. Pagliuca S, Michonneau D et al. Allogeneic reactivity-mediated endothelial cell complications after HSCT: a plea for consensual definitions. *Blood Adv*. 2019;15:2424-2435.
9. Palomo M, Diaz-Ricart M et al. Endothelial dysfunction after hematopoietic stem cell trans-plantation: role of the conditioning regimen and the type of transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:985-993.
10. Morishita T, Okabe M et al. Higher peak tacrolimus concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation increase the risk of endothelial cell damage complications. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:2509-2516.
11. Luft T, Dietrich S, et al. Steroid- refractory GVHD: T-Cell attack within a vulnerable endothelial system. *Blood*. 2011;118:1685-1692.
12. Ueda N, Chihara D, et al. Predictive value of circulating angiopoietin-2 for endothelial damage-related complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:1335-1340.
13. Nomura S, Ishii K, et al. Associations between acute GVHD-related biomarkers and endothelial cell activation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Immunol*. 2017;43-44:27-32.
14. Cutler C, Kim HT, et al. Prediction of veno-occlusive disease using biomarkers of endothelial injury. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:1180-1185.
15. Nürnberger W, Michelmann I, et al. Endothelial dysfunction after bone marrow transplantation: Increase of soluble thrombomodulin and PAI-1 in patients with multiple transplant-related complications. *Ann Hematol*. 1998;76:61-65.
16. Akil A, Zhang Q, et al. Biomarkers for diagnosis and prognosis of sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:1739-1745.
17. Lunn RA, Sumar N, et al. Cytokine profiles in stem cell transplantation: Possible use as a predictor of Graft-Versus-Host Disease. *Hematology*. 2005;10:107-114.
18. Chen Y-B, Cutler CS. Biomarkers for acute GVHD: Can we predict the unpredictable? *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:755-760.
19. Nakamura Y, Tanaka Y, et al. Soluble Interleukin-2 receptor index predicts the development of acute Graft-Versus-Host Disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors. *Int J Hematol*. 2016;103:436-443.
20. Gavrilaki E, Sakellari I, et al. Easix is strongly associated with complement activation and overall survival in adult allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood*. 2019;134:4520-4530.
21. Farinacci M, Krahn T, et al. Circulating endothelial cells as biomarker for cardiovascular diseases. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:49-58.
22. Lee JH, Lim GY, et al. Gastrointestinal complications following hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Radiol*. 2008;9:449-457.
23. Narimatsu H, Kami M, et al. Intestinal thrombotic microangiopathy following reduced-intensity umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:517-523.
24. Campo L, Leon NG, et al. Abdominal complications following hematopoietic stem cell transplantation. *RadioGraphics*. 2014;34:396-412.
25. Atila E, Atila PA, et al. Current approach to early gastrointestinal and liver complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30:122-131.
26. Neumann S, Schoppmeyer K, et al. Wireless capsule endoscopy for diagnosis of acute intestinal graft-versus host disease. *Gastrointest Endosc*. 2007;65:403-409.
27. Vierling Jm, Hreha G, et al. The role of biliary epithelial cells in the immunopathogenesis of nonsuppurative destructive cholangitis in murine hepatic graft-versus-host disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2011;122:326-335.
28. Cornell RF, Hari P, et al. Divergent effects of novel immunomodulatory agents and cyclophosphamide on the risk of engraftment syndrome after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:1368-1373.
29. McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and liver. *Blood* 2016;127:1544-1550.
30. Negrin RS. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) in adults. *UpToDate*, 2022
31. Coppel JA, Richardson PG, et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:157-68.
32. Mohty M, Malard F, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:906.

Antiviral Profilaksi

Dr. Alphan Küpesiz

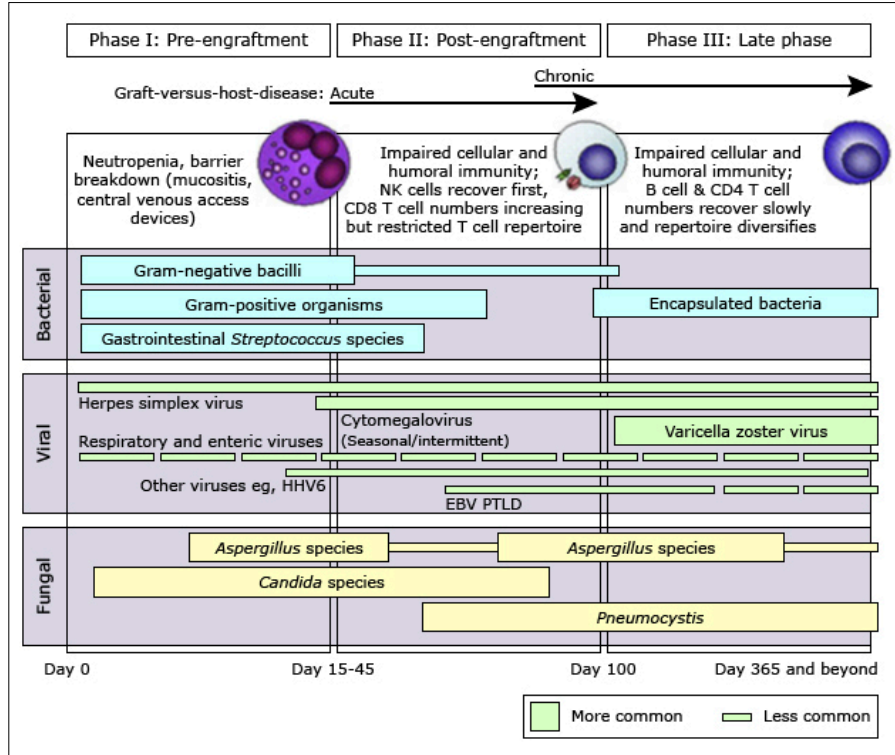
Akdeniz Üniversitesi, Antalya

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) alıcıları allojenik nakil yapılanlarda daha fazla olmak üzere immünsüpresyon ile ilişkili olarak artmış enfeksiyon riskine sahiptirler. Özellikle virüsler alıcılarda uzun dönem sorun oluşturarak hayatı tehdit eden ağır viral hastalıklara yol açabilmektedir.

HKHN alıcılarında en önemli hastalık oluşturan virüsler herpes simplex virüs (HSV), varisella zoster virüs (VZV), sitomegalovirüs (CMV), Ebstein-Barr virüs (EBV), solunum yolu virüsleri (influenza, parainfluenza, respiratuvar sinsisyal virüs, adenovirüsler), human herpes virüs 6, hepatit B ve hepatit C'dir.

Nakil öncesi donörün ve alıcının serolojik taranması uzak veya yakın zamanlı geçirilen enfeksiyonların tanımlanması anlamında önemlidir. Covid-19 enfeksiyonu açısından birçok merkez alıcı ve vericide nazofarenksden alınan örnekte PCR temelli test yapmaktadır.

Nakil sırasındaki enfeksiyonlar genellikle üç ayrı dönemde değerlendirilir. Bu dönemler preengrafman dönem (nakil ile 30. gün arası), erken postengrafman dönem (engrafman ile 100. gün arası) ve geç postengrafman dönemdir (100. günden sonrası). Bu dönemlere göre viral ve diğer enfeksiyonların ortaya çıkma zamanları aşağıdaki grafikte yer almaktadır.



Reproduced from: Tomblin M, Chiller T, Hermann E, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: A global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:1143. Illustration used with the permission of Elsevier Inc. All rights reserved.

HKHN alıcılarında hastalığın önlenmesi için farklı terminoloji kullanılmaktadır.

Primer profilaksi: Enfeksiyon için riskli hastaya enfeksiyonu önlemek için antimikrobiyal ilaç ile primer profilaksi uygulanmasıdır.

Sekonder profilaksi: Tekrarlayan enfeksiyonu önlemek için antimikrobiyal ilacın profilaktik dozda kullanılmasıdır.

Preemptif tedavi: Bu yaklaşım hassas bir ölçüm (PCR) ile saptanan erken enfeksiyonun antimikrobiyal tedavisini içerir. Amaç invazif hastalığa ilerlemesinin önüne geçmektir. CMV için bu yaklaşım yapılmaktadır.

Herpes Virüsleri

HKHN sonrası herpes virüs reaktivasyonu sık görülmektedir. Profilaktik ve preemptif yaklaşım HSV-1, HSV-2, VZV, CMV ve EBV için yapılmaktadır.

HSV için ilk 30 gün profilaksi vermek genel olarak kabul gören bir yaklaşımdır. Asiklovir veya valasiklovir önerilen ajanlar arasındadır. Profilaksi ile enfeksiyon sıklığında doğrudan azalma söz konusudur. Ancak genel mortalitede azalma olmamaktadır.

Varisella Zoster Virüs

VZV nakil sonrası ağır enfeksiyona açabilir ve çoğunlukla seropozitif alıcıdaki endojen virüsün reaktivasyonu ile gerçekleşir. Bu nedenle alıcı ve verici bu amaçla nakil öncesi mutlaka VZV IgG açısından test edilmelidir.

VZV seropozitif allojenik veya otolog alıcının en azından nakil sonrası bir yıl valasiklovir veya asiklovir ile profilaksisi önerilmektedir. İmmün süpressif devam edenlerde bu süre uzatılabilir.

T hücre süpressif tedavi (prednizolon, bortezomib, alemtuzumab, fludarabin ve cladribin) alan olgularda immün süpressif tedavi tamamlanana kadar profilaksi önerilmektedir.

VZV seronegatif olgularında VZV hastası ile teması sonrası yakın izlem ve varisella hiperimmünglobulini verilmesi gereklidir. İmmünglobuline ulaşamayan olgularda valasiklovir tedavisi önerilir.

Sitomegalovirüs

CMV reaktivasyon riski seropozitif allojenik alıcılarda çok yüksektir. CMV reaktivasyonu için diğer risk faktörleri akraba dışı ve uyumsuz donör, ATG kullanımı, posttransplant siklofosfamid verilmesi, greft versus host hastalığı (GVHH) gelişimi ve yüksek doz steroid kullanımınıdır.

CMV önlenmesi: Seronegatif alıcılar için seronegatif verici bulunması en iyi koruyucu yaklaşımdır. Bunun yanında gerekli transfüzyonlarında seronegatif donörlerden yapılması ideal olacaktır. İntravenöz immünglobulin ve CMV spesifik immünglobulin profilaksisi primer CMV enfeksiyonunun önlenmesi için önerilmemektedir. CMV seropozitif alıcılar için CMV seropozitif veya CMV seronegatif donörlerden nakil ve CMV seronegatif alıcılara CMV seropozitif donörden nakil yapılması sonrasında CMV hastalığının önlenmesi önemlidir. Bu da profilaksi ve preemptif yaklaşım ile yapılmaktadır.

Yüksek riskli hastaların haftada iki kez CMV için taranması postranplant 100. güne kadar önerilmektedir. 100. günden sonra hastaya göre karar vererek test sıklığı seyreltilir.

Preemptif yaklaşımda gansiklovir, foscarnet, valgansiklovir ve letermovir seçenekleri mevcuttur. Letermovir dışındakiler CMV viremi saptandığında hastaya en az iki hafta süreyle uygulanır.

Primer profilaksi (erken postengrafman dönem): Yüksek riskli hastalarda CMV için profilaksi uygulaması önem kazanmaktadır. Bu amaçla asiklovir, valgansiklovir, gansiklovir-valasiklovir ardışık kullanımı gibi seçenekler mevcuttur.

Letermovir, anti-CMV ajanı olarak FDA tarafından 2017 yılında erişkinlerde seropozitif alıcılarda kullanımı onaylanmıştır. Viral terminaz subunit pUL56'ı inhibe ederek etki etmesi ve insanda bu hedef enzimin bulunmaması ilacın etkinliği ve güvenliği anlamında önemlidir. Myelosüpresyon yapmaması önemli bir avantajdır. Bunun yanında ilaç etkileşimlerinin fazla olması yakın takip ve dikkat gerektirmektedir. Letermovir CMV'e karşı etkinken HSV ve VZV'ye karşı etkinliği yoktur.

Asiklovir yüksek doz kullanıldığında düşük doza göre CMV enfeksiyonunu ve hastalığını azaltmaktadır. Valasiklovir asiklovire göre biyoyararlanımı daha yüksektir ve asiklovir kadar etkindir.

Epstein-Barr Virüs

EBV reaktivasyonu endojen virüs ile veya allogreftten gelen virüs yoluyla olmaktadır. Asemptomatik mononükleoz sendromu gibi bir klinik luşturabilirken hayatı tehdit eden EBV ilişkili post-transplant lenfoproliferatif hastalığa (PTLH) kadar ilerleyebilir. Asiklovir ve gansiklovir PTLH'ı önlemede ve tedavide etkisizdir. PTLH için rituksimab ve sitotoksik T hücre uygulamaları etkindir.

Respiratuvar Virüsler

İnfluenza: İnfluenza aşısı korunmak için tek yöntem olarak görünmektedir. HKHN sonrası 4. aydan itibaren aşı yapılabilir. İnfluenza ile temas öncesi veya sonrası kemoprofilaksi hastaya göre karar verilerek uygulanabilir.

Coronavirüs 2 (SARS-Cov-2): Çoğu klinisyen nakil öncesi alıcı ve donör testlerini yaparak nakil işlemini başlatmaktadır.

Hepatit B Virüs

HBV reaktivasyonu ve geçişi ağır hepatite yol açabilmektedir. HBV yüzey antijeni, HBsAb ve HbCAb alıcı ve vericilerde mutlaka bakılmalıdır. Tüm HbCAb pozitif ve HBsAg pozitif verici ve alıcılar viral yük açısından test edilmelidir. HBV ile enfekte olup olmadığı yakından değerlendirilmelidir. HBV enfeksiyonu olan bir donörden nakil yapılmamalıdır. HBV viral yükü olan alıcılara yapılan nakil sırasında ve sonrasında antiviral ajan kullanımı çok önemlidir.

HKHN sırasında viral enfeksiyonları yönetmek ve önlemek bakteriyel enfeksiyonlarda olduğu kadar yüksek başarılı değildir. Buna karşın yeni ilaçların bulunması ve kullanılması, riskin yüksek olduğu hastaların yakın izlemi viral hastalıkların önlenmesinde önemlidir.

Kaynaklar

1. Tombly M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:1143.
2. Zaia J et al. Viral disease prevention after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transpl 2009; 44: 471-482.

Nüks Eden ve Tedaviye Dirençli Akut Lösemilerde Köprü Tedavileri

Dr. Ant UZAY

Acıbadem Mehmet Aydınlar Üniversitesi, İstanbul

Nüks eden ve tedaviye dirençli (R/R) AML

AML hastalarında remisyon indüksiyon tedavisine tam yanıt oranları %80'i bulmaktadır. Buna rağmen, uzun dönemde özellikle yüksek sitogenetik riskli ve minimal kalıntı hastalığı (MRD) olanların tamamına yakın nüks etmektedir. R/R AML hastalarında ikinci tam yanıt sağlamak çok zordur ve hastaların ancak %40'da mümkün olur. Bu aşamada hastaların tek şifa şansı allojeneik kemik iliği naklidir.

AML'de nüks gelişimi

AML oligoklonal bir hastalıktır. Tedavi süresince baskın olan klonun eradike edilmesine rağmen, diğer klonlar içinde tedaviye direnç kazanan blast hücre serileri zamanla çoğalabilir. Hastalığın nüks etmesinde en önemli faktörün klonal evrimleşme olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, tedaviye rağmen minimal rezidüel hastalığın ortadan kaldırılamamış olması da nükste belirleyici rol oynar. Bazı hastalarda görülen geç nükslerin aslında önceki tedavi ile ilişkili de-novo AML vakaları olduğu da bildirilmiştir.

R/R AML'de tedavi stratejileri

Nüks eden veya tedaviye yanıtız AML'nin standart bir tedavisi yoktur. Genel olarak hastalığın alt tipine, sitogenetik özelliklerine ve hastanın klinik durumuna göre tedaviye karar verilir. Günümüzde ne yazık ki hiçbir tedavi yaklaşımının başarısı %60'ı geçmemektedir. Minimal rezidüel hastalık negatifliğini elde etmek ise daha da güçtür. Bu nedenden dolayı tedavi kılavuzların öncelikli önerisi, hastaların devam eden klinik çalışmalara dahil edilmesi yönündedir. Tedaviye dirençli AML hastaların tam şifa ile iyileşmesine olanak tanıyan en önemli tedavi yöntemi allojeneik kemik iliği naklidir. Bu hastalarda öncelikli amaç, tedavi ile ilişkili ağır toksisiteyi mümkün olan en düşük düzeyde tutarak, en az kalıntı hastalık ile kemik iliği nakline taşıyabilmektedir. R/R AML'de kullanılan başlıca tedavi stratejileri aşağıda belirtilmiştir

- Sitotoksik ajan kombinasyonları
- Apoptoz yolaklarına yönelik hedef ajanlar
- İmmünomodulator ajanlar
- Monoklonal antikorlar
- Aşılar
- Adoptif immünoterapi yöntemleri

Sitotoksik ajan kombinasyonları

Tablo 1. R/R AML'de yaygın olarak kullanılan sitotoksik tedavi rejimlerin etkinliği.

Regimen	Agents	CR	TRM or 30 Day Mortality	Reference
EMA-86	Mitoxantrone 12 mg/m ² days 1-3 Cytarabine 500 mg/m ² CI days 1-3 & 8-10 Etoposide 200 mg/m ² CI days 8-10	60%	11%	[27]
MAV	Mitoxantrone 10 mg/m ² days 4-8 Cytarabine 100 mg/m ² CI days 1-8 Etoposide 100-120 mg/m ² days 4-8 Fludarabine 30 mg/m ² days 1-3	58%	11%	[28]
FLAD	Cytarabine 2 g/m ² days 1-3 Liposomal daunorubicin 100 mg/m ² days 1-3	53%	7.5%	[29]
FLAM	Flavopindol 50 mg/m ² days 1-3 Cytarabine 2 g/m ² 72 h starting day 6 Mitoxantrone 40 mg/m ² day 9	28% 43%	5% 28%	[30,31]
Hybrid FLAM	Flavopindol 30mg/m ² bolus, 60 mg/m ² over 4 h days 1-3 Cytarabine 2 g/m ² 72 h starting day 6 Mitoxantrone 40 mg/m ² day 9	40%	9%	[32]
Clofarabine Cytarabine	Clofarabine 40 mg/m ² days 1-5 Cytarabine 1 g/m ² days 1-5	28%-51%	6.2%-13%	[33]
GCLAC	Clofarabine 40 mg/m ² days 1-5; Cytarabine 1 g/m ² days 1-5 Clofarabine 22.5 mg/m ² days 1-5; Cytarabine 1 g/m ² days 1-5 Clofarabine 25 mg/m ² days 1-5; Cytarabine 2 g/m ² days 1-5; G-CSF 5 mcg/kg day 0 until ANC recovery	46%, (CR + CRp 61%)	13%	[36,37]
HAA	Homoharringtonine 4 mg/m ² days 1-3 Cytarabine 150 mg/m ² days 1-7 Aclacinicil 12 mg/m ² days 1-7	76%-80%	0%	[38]
CPX 351	CPX 351 101 us/m ² days 1, 3, and 5 CPX 351 100 us/m ² days 1, 3, 5 (first induction) and days 1 and 3 (second induction and consolidation)	23%-37% (CR + CRi = 49%)	7%-13%	[39]
				[40]

Abbreviations: complete response (CR), complete response with incomplete platelet recovery (CRp), complete response with incomplete blood count recovery (CRI), treatment-related mortality (TRM), High-dose arabinoside cytarabine (HIDAC), granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), continuous infusion (CI), cyclin-dependent kinase (CDK).

Regimen	Agents	CR	TRM or 30 Day Mortality	Reference
HIDAC	Cytarabine 3 g/m ² every 12h days 1-6	32%-47%	12%-15%	[12,13]
FLAG FLAG-IDA	Fludarabine 30 mg/m ² days 1-5 Cytarabine 2 g/m ² days 1-5 G-CSF 5 mcg/kg day 0 until ANC recovery	48%-55%	10%-11%	[14,15]
FLA	Fludarabine 30 mg/m ² days 1-5 Cytarabine 2 g/m ² days 1-5	63%	11%	[16]
FLAG FLAG-M	Fludarabine 30 mg/m ² days 1-5 Cytarabine 2 g/m ² days 1-5 G-CSF 300 mcg/days 0-5 Idarubicin 8 mg/m ² days 1-3	38%-50%	0%-17%	[18-20]
MEC	Fludarabine 30 mg/m ² days 1-5 Cytarabine 2 g/m ² days 1-5 G-CSF 300 mcg/days 0-5 Mitoxantrone 10 mg/m ² days 1-3 Mitoxantrone 6 mg/m ² days 1-6 Etoposide 80 mg/m ² days 1-6 Cytarabine 1 g/m ² days 1-6	50%-58% (53% after first course)	0%-7%	[18,21]
MEC/Duchibine	Mitoxantrone 8 mg/m ² days 1-5 Etoposide 100 mg/m ² days 1-5 Cytarabine 1 mg/m ² days 1-5 Decilbina 20 mg/m ² days 1-10 Mitoxantrone 8 mg/m ² days 16-20 Etoposide 100 mg/m ² days 16-20 Cytarabine 1 mg/m ² days 16-20	59%-66%	3%-6%	[22,23]
		18%-24%	7%-11%	[20,24,25]
		30% (CR + CRp + CRI = 50%)	20%	[26]

Tablo 2. R/R AML'de kullanılan hedefe yönelik tedaviler.

Agent	Mechanism of Action	Ongoing Clinical Trial	Reference
Ruxolitinib	JAK1 and JAK2 inhibitor	NCT02257138, NCT00674479, NCT01251965	[41,42]
Rapamycin	mTOR inhibitor	NCT01184898, NCT01869114, NCT00634244, NCT02109744	[43,44]
Everolimus	mTOR inhibitor	NCT00819546	[45]
Tosedostat	Aminopeptidase activity inhibitor	NCT01636609	[46,47]
Vortioxetine	Histone deacetylase inhibitor	NCT01130506, NCT01534260, NCT01550224, NCT01617226, NCT02083250	[48-50]
AG-120	IDH1 inhibitor	NCT02074839	NCT02074839
AG-221	IDH2 inhibitor	NCT01915498	[51]
Elacazarabine	Elastic acid ester of cytarabine	No active studies found	[52]
Vosaroxin	Anticancer quinolone derivative	NCT01191801	[53,54]
Pravastatin	HMG-CoA reductase inhibitor	NCT00840177	[55,56]
Bortezomib	Proteasome inhibitor	NCT01174888, NCT01127009, NCT01736943, NCT01861314, NCT01534260, NCT01075425, NCT00410423	[57]
Lenalidomide	Immunomodulatory agent	NCT01681537, NCT01904643, NCT01629082, NCT01132586, NCT01246622, NCT01743859, NCT01016600, NCT00466895, NCT01615042	[58]
CPI-613	Lipase derivative	NCT01768897	[59]
ABT-199	BCL-2 inhibitor	NCT01994837	[60]
Ensamodegib	Hedgehog inhibitor	NCT02129101	NCT02129101
PF-04449913	Hedgehog inhibitor	NCT02038777	NCT02038777

R/R AML'de sitotoksik ajan kombinasyonları uzun yıllar kullanılmaktadır. Yanıt oranlarını arttırmak için birçok çalışmada zaman sekanslı stratejilerin yanı sıra pürin antagolistleri ve topoizomeras inhibitörleri gibi farklı yollar üzerinden etki eden ajanların entegre edilmesiyle yanıt oranları artmıştır. Tedavi yanıtının artmasına rağmen, oldukça toksik olan bu rejimlerin sebep olduğu uzamış nötropeni ve organ hasarı nedeniyle, tedavi ile ilişkili ölüm oranları da yüksektir. Bu nedenle sitotoksik ajan kurtarma rejimleri daha genç ve kırılabilir olmayan hastalar için daha uygundur.

Daha ileri yaş ve ek hastalığı olan, ancak düşük yoğunluklu allojeneik nakil için uygun olan, seçilmiş vakalarda, hipometileyici ajan ve BCL-2 inhibitörlerinin kombine edilmesi ile başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir.

Hedefe yönelik tedaviler

Son yıllarda, AML onkogenesinin daha iyi anlaşılması ile, hücre içi ve dışında bulunan apoptozu indükleyen proteinleri hedef alan yeni tedavi molekülleri günlük pratikte kullanılmaya başlamıştır. Genel olarak, tek başına etkileri sınırlı olan bu ilaçların standart sitotoksik ajanları ile kombine edilmesi ile tam yanıt oranlarında anlamlı artış elde edilebilmektedir.

İmmünoterapi

R/R AML'de CD33'ü hedef alan gemtuzumab ozogamsin uzun yıllardır kullanılmakta olmasına rağmen, ilk yıllardaki deneyimlerde gözlenen yüksek yanıt oranları nedeniyle bu ilaca karşı çekinceler gelişmiştir. Ancak son yıllarda ilacın kullanım şekli ve dozunun değiştirilmesi ile hem birinci basamak hem de ikinci basamak tedavilerinde daha güvenli bir kullanım profili olduğu anlaşılmıştır. Bundan esinlenerek birçok araştırmacı farklı hücre yüzeyi hedeflerine yönelik yeni monoklonal ve biklonal antikolar geliştirmiştir. Yeni kuşak monoklonal antikoların ileri faz çalışmaları halen devam etmekte olup gelecek için umut vaat etmektedir.

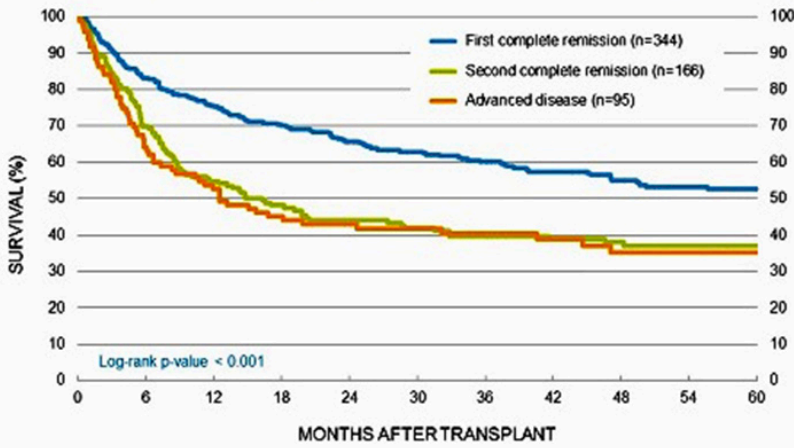
Nüks eden ve tedaviye dirneği (R/R) ALL – genel bilgiler

Erişkin ALL hastaların yaklaşık %80'de birinci basamak sonrası hematolojik remisyon elde edilebilmektedir. Buna rağmen, MRD negatifliğinin sağlanması farklı hasta grup-

Tablo 3. R/R AML'de immünoterapi ajanları ve adoptif tedavi yöntemleri

Ajan	Mechanism of Action	Ongoing Clinical Trial	Reference
Gemtuzumabogamicin	Conjugated Antibody targeting CD33	NCT01869809, NCT00766316, NCT02221330	[61-63]
SGN-CD33A	Conjugated Antibody targeting CD33	NCT00902329	[64,65]
Lintuzumab	Unconjugated Antibody targeting CD33	No active studies found	[66]
CSL362	Unconjugated Antibody targeting CD123	No active studies found	[67,68]
AMG130	Bispesific T-cell Engaging Antibody targeting CD33 and CD3	No active studies found	[69,70]
MGD006	Dual Affinity Re-Targeting Antibody targeting CD123 and CD3	NCT02152956	[71]
CD16x33 BIKE	Bispesific Killer-Cell Engager Antibody against CD16 and CD33	No active studies found	[72]
CART33	Chimeric Antigen Receptor-Transduced T Cells targeting CD33	NCT00864002	[73]
CART123	Chimeric Antigen Receptor-Transduced T Cell targeting CD123	NCT02159495	[74,75]
WT1 peptide vaccine	Vaccine targeting WT1	NCT00965224	[76,77]
WT1-specific CD8(+) T-cell infusion	Adoptive Cell Transfer	NCT01640301	[78-80]
Haploidentical NK cell infusion	Adoptive Cell Transfer	NCT01947322, NCT00385423, NCT01370213, NCT00301667, NCT00623477, NCT00526292, NCT00789736, NCT02259848, NCT01795378, NCT01898793, NCT01386619	[81]
AlloHSCT	Adoptive Cell Transfer	More than 40 active clinical trials identified	[82-85]
Donor lymphocyte infusion (post alloHSCT)	Adoptive Cell Transfer	NCT01758367, NCT00390811, NCT00068738, NCT01523223, NCT00766055, NCT00514138, NCT00067792, NCT00448357	[86-89]

Acute Lymphoblastic Leukemia Overall Survival Bone Marrow Transplantation for Adult Patients by Disease Status at Transplant Unrelated Transplants Facilitated by NMDP/Be The Match (2006-2015)



SOURCE: CIBMTR®, the research program of NMDP/Be The Match

Şekil 1. ALL hastalarında, remisyon durumuna göre, allojenik kemik iliği nakli sonrası gözlenen sağ kalım grafikleri.

ları ve çalışma yöntemine göre farklılık gösterip, %15 ile %45 arasında değişmektedir. Sonuç olarak, yetişkin ve genç erişkin hastaların çoğunda tam şifa sağlanabilmesi için allojenik kemik iliği nakli yapılması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda, ikinci remisyon sağlanan ALL hastalarının allojenik kemik iliği nakil başarı oranı, birinci remisyonunda olanlara kıyasla belirgin ola-

rak daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu sebepten dolayı, yüksek riskli ALL hastalarında, tam yanıtın elde edildiği en erken dönemde allojenik kemik iliği naklinin yapılması gerekmektedir.

R/R ALL hastalarında ikinci remisyonunda yapılan nakillerin başarı şansı daha düşük olması bunun tek küratif seçenek olduğu gerçeği değiştirmemektedir.

R/R ALL'de tedavi seçenekleri

Güçlendirilmiş sitotoksik ajan kombinasyonları

Bu tedavilerdeki amaç daha önceki kemoterapilerde kullanılmayan ve farklı hedefler üzerinde etkinlik gösteren sitotoksik ajanların kullanılması ile kemoterapi direncini kırmaktır. Fludarabin, klofarabin, vinorelbin ve topotekan kombinasyonları ile refrakter hastaların %25 ile %50 arasında değişen oranlarda tam yanıt oranları elde edilebilmesine rağmen MRD negatiflik oranları genelde %20'yi aşmamaktadır.

Yeni kuşak antikorlar ve adoptif immünoterapi

Son dönemde kullanıma giren bispesifik antikor ve CAR-T hücre uygulamaları ALL tedavisinde devrim yaratmıştır. Blinatumomab ve inotuzumab gibi yapay BiTE (bi-specific t cell engager) antikorları tek başına etkinlikleri yüksek olup MRD negatifliği sağlama olasılıkları da sitotoksik ajarlardan daha az değildir. Düşük yan etki profilleri ile nakil öncesi köprü tedaviler olarak ön plana geçmişlerdir.

Antibakteriyel Profilaksi

Dr. Arzu AKÇAY

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Bakteriyemi ve diğer invazif bakteriyel infeksiyonlar, hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan çocuklarda oldukça yaygındır (1). İnsidansı alta yatan hastalık tedavisi (pre-engrafman, postengrafman...), hazırlama rejiminin yoğunluğu ve immünesupresif etkisi, graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi ve/veya tedavisinin immünesupresif etkisi gibi farklı faktörlere bağlıdır (2). Sistemik antibakteriyel profilaksi, bu infeksiyonları azaltmak için kullanılan bir yaklaşımdır. Antibakteriyel profilaksinin rutin kullanımına ilişkin karar vermek için, potansiyel olumsuz sonuçlara karşı etkinlik ölçümlerini tartmak gerekir. Profilaksinin etkinliği ateş, bakteriyemi, sepsis, infeksiyon ilişkili mortalite ve genel mortaliteyi azaltması ile değerlendirilebilir (3). Potansiyel olumsuz sonuçları ise *C. difficile* infeksiyonu, invazif mantar infeksiyonu, ilaç toksisitesi ve antibiyotik direncidir. Antibiyotik direnci ile hem profilakside kullanılan antibiyotiğe karşı hem de çapraz direnç mekanizması ile yaygın kullanılan diğer geniş spektrumlu antibiyotiklere karşı gelişecek dirençten bahsedilmektedir.

Bu konuda ECIL, EBMT, ASCO ve IDSA gibi dernekler veya merkezlerin kanserli / HKHN yapılan hastalar için yayınlanmış klinik uygulama kılavuzları mevcuttur (4-7). Bu kılavuzlarda genellikle erişkin hastalara ait literatürlerden yararlanılmıştır. Bununla birlikte kanser tanılı ve HKHN yapılan pediatrik hastalar için randomize çalışmaların değerlendirildiği meta-analizler doğrultusunda hazırlanmış kılavuzlar mevcuttur. IDSA tarafından, 114 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği ve sonuçların öneri şeklinde sunulduğu güncel bir kılavuz 2020 yılında yayınlanmıştır (3). Bu yazıda özellikle bu kılavuzdan yararlanılacaktır.

Değerlendirilen çalışmalarda kanserli / HKHN yapılan çocuk hastalarda antibakteriyel profilaksi amacıyla florokinolon, trimethoprim sülfamethaksazol veya sefalosporin kullanılan hastalar ile profilaksi uygulanmayan hastalar karşılaştırılmıştır. Profilakside kullanılan antibiyotikler seçilirken lokal direnç epidemiyolojisi ve ilacın ulaşılabilirliği dikkate alınmıştır. Florokinolon profilaksisi uygulanan hastalarda bakteriyemi, ateş ve febril nötropeni sıklığının profilaksi kullanmayanlara oranla belirgin azaldığı; *C. difficile* veya invazif fungal infeksiyon sıklığında ve kas iskelet sistemi yan etkilerinde de anlamlı artış olmadığı saptanmıştır (8). Ancak bakteriyemi izolatlarında florokinolon direncinde belirgin artış kaydedilmiştir. Trimethoprim sülfamethaksazol profilaksisi alan grupta da bakteriyemi ve enfeksiyon ilişkili mortalitenin azaldığı; ancak dirençli suşların arttığı saptanmıştır. Sefalosporin profilaksisi ile de bakteriyemi sıklığının azaldığı görülmüştür. Ayrıca rifampin ve florokinolon kombinasyonunun tekli florokinolon profilaksisine göre bakteriyemi oranını daha anlamlı oranda azalttığı saptanmıştır.

Otolog HKHN'nde antibakteriyel profilaksi: Otolog HKHN'nde engrafman öncesi nötropeni döneminde rutin antibakteriyel profilaksi önerilmemektedir (Zayıf öneri, orta kalitede kanıt) (3,7).

Bakteriyemi riski profilaksi uygulanmayan otolog HKHN yapılan çocuklarda %11.5, AML veya relaps ALL'li hastalarda %43.4 bulunmuştur. Dolayısıyla bakteriyemi riskinin düşük olması nedeniyle profilaksi uygulamanın az oranda klinik yarar sağlayacağı ve direnç gelişimine büyük oranda katkı sağlayacağı düşünülmektedir (3). Aslında otolog HKHN'nde

nötropeni süresinin kısa olması nedeniyle profilaksinin de kısa kullanımı söz konusu olacaktır. Ancak tandem otolog HKHN'nin yaygınlaşması ile profilaksinin çoklu sikluslar halinde kullanımı gerekecektir. Ayrıca profilaksi ile otolog HKHN yapılan hastalarda mortalitede azalma görülmemiştir (8).

Allojeneik HKHN'nde antibakteriyel profilaksi: Allojeneik HKHN'nde rutin antibakteriyel profilaksi önerilmemektedir (Zayıf öneri, orta kalitede kanıt).

Bu öneriye götüren kanıtlar otolog HKHN'ndeki kanıtlardan farklı değildir. Ayrıca bu hastalar yüksek riskli dönemi hastanede geçirdikleri için bakteriyemi ve ağır sepsisin komplikasyonlarını azaltacak ampirik antibiyotik ve destek tedavilerine daha hızlı erişebilmektedir (9). Bu süreçte diğer nedenlerle de geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı yaygındır. Profilaksinin rutin önerilmemesinde; relaps ALL veya AML nedeniyle allojeneik HKHN yapılan hastalara daha önceki kemoterapi süreçlerinde çoğunlukla antibakteriyel profilaksi uygulanmış olması, HKHN sürecinde uzun süreli nötropeni – dolayısıyla uzun süreli profilaksi ihtiyacı bekleniyor olması, GVHH riski nedeniyle yoğun immünsupressif tedavi kullanımı, bu durumda profilaksinin etkililiğini ve yan etkilerini etkileyeceği dikkate alınmıştır. Ayrıca profilaksi ile allojeneik HKHN yapılan hastalarda da mortalitede azalma görülmemiştir (8).

Otolog ve allojeneik HKHN'nde rutin antibakteriyel profilaksi önerilmemekle birlikte, -tüm tedavilerin bireyselleştirildiği bu çağda- tedaviye özgü risk faktörleri her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Kılavuzlarda, profilaksi ile 'bakteriyemi riskindeki azalma ayaktan tedaviye erken geçişi mümkün kılıyorsa; merkezler profilaksiyi tercih edebilir' önerisi vurgulanmaktadır (3).

Otolog ve allojeneik HKHN yapılan çocuklarda, rutin antibakteriyel profilaksi önerilmemekle birlikte; eğer yapılacaksa levoflosasin profilaksisi önerilmektedir (Güçlü öneri, orta kalitede kanıt). Eğer antibakteriyel profilaksi verilecekse ağır nötropeni (absolü nötrofil sayısı <500 mm³) dönemi ile sınırlandırılmalıdır (Zayıf öneri, düşük kalitede kanıt). Antibakteriyel profilaksinin başlama ve kesilme zamanı ile ilgili farklı yaklaşımları destekleyen randomize kontrollü çalışmalar olmadığı için kanıt kalitesi düşüktür.

Özetle:

1. Antibakteriyel profilaksinin bakteriyemi ve febril nötropeni oranını azaltan kısa süreli yararlarına karşılık, hastalarda ve merkezlerde direnç oranı artışı ile sonuçlanan uzun süreli potansiyel olumsuz sonuçları söz konusudur. Eğer profilaksi uygulanıyorsa merkezler direnç oranlarını takip etmelidir.
2. Çalışmalar doğrultusunda yapılan bu öneriler, ne profilaksinin etkinliği ne de riskleri ile ilişkili evrensel öneriler olarak kabul edilmelidir.
3. Gelecekteki çalışmalar ile profilaksinin uzun süreli etkileri ve yan etkileri değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Leather HL, Wingard JR. Bacterial infections. Thomas' hematopoietic cell transplantation. 5th ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2015.
2. Zając-Spychała O, Wachowiak J, Frączkiewicz J, et al. Multidrug-resistant bacterial infections in children undergoing haematopoietic stem cell transplantation over a 6-year period: analysis of the Polish Pediatric Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. J Appl Microbiol. 2020; 128(1): 292–300.
3. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Guideline for Antibacterial Prophylaxis Administration in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clin Infect Dis. 2020 Jun 24;71(1):226-236.
4. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica. 2013; 98(12): 1826–1835.
5. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2018; 36: 3043–54.
6. Styczyński J, Czyżewski K, Ussowicz M, et al. Antimicrobial prophylaxis in patients after hematopoietic cell transplantation: results of a survey of the Polish Federation of Bone Marrow Transplant Centers. Acta Haematol Pol. 2020; 51(3): 183–186.
7. Styczyński J, Piekarska A, Zaucha-Prażmo A, et al. Antimicrobial prophylaxis in adults and children undergoing hematopoietic cell transplantation: 2021 Polish recommendations. Acta Haematologica Pol. 2021; 6(52): 528–542.
8. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, et al. Effect of levofloxacin prophylaxis on bacteremia in children with acute leukemia or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. JAMA 2018; 320:995–1004.
9. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). Haematologica. 2013; 98(12): 1836–1847.

Güncel Rehberlere Göre İmmün Yetmezliklerde Hazırlık Rejimleri

Dr. Barış KUŞKONMAZ

Memorial Hastanesi, Ankara

Primer immün yetmezliklerde (PIY) yapılan hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) başarısında son yıllarda önemli artış olmuştur ve bu artışta hazırlık rejiminde olan gelişmelerin payı büyüktür. PIY'lerin geniş spektrumlu klinik ve immünolojik özelliklere sahip olması, genel olarak kullanılabilir hazırlık rejimi tanımlanmasını güçleştirir. 'The Joint EBMT/ESID Inborn Errors Working Party (IEWP)' nakil rehberlerinin geliştirilmesinde önemli rol oynar. Bu yazıda temel olarak bu kuruluşun güncel önerileri üzerinde durulacaktır.

EBMT/ESID tarafından önerilen hazırlık rejimleri

EBMT/ESID tarafından önerilen hazırlık rejimleri toplu olarak Tablo 1'de, protokollere ait spesifik detaylar Tablo 2'de, busulfan doz şeması Tablo 3'de, haploidantik nakiller için öneriler Tablo 4'de sunulmuştur.

Myeloablatif (MA) ile azaltılmış yoğunlukta rejimin (RIC) karşılaştırılması

HKHN'nin temel amacı en az toksisite ile altta yatan hastalığı düzeltmeye yetecek kadar donör engraftmanın sağlanmasıdır. Busulfan+siklofosfamid gibi geleneksel rejimler ile yüksek oranda tam donör kimerizmi elde edilmiş olsa da, bu rejimler önemli derecede transplant ilişkili mortalite ve infertilite gibi geç dönem yan etkilere yol açar. PIY stabil miks kimerizm ile altta yatan hastalığın düzeltilmesi sağlanabilir. Treosulfan ve melfanının fludarabin ile kombinasyonu gibi daha düşük yoğunlukta rejimler ile daha az toksisite görülür ve fertilitate korunabilir. Fakat bu rejimler ile miks kimerizm ve rejeksiyon riski daha yüksektir. Hazırlık rejimi tipinin belirlenmesinde PIY tipi, nakil öncesi enfeksiyon ve organ hasarı temel belirleyici faktörlerdir.

Busulfan ile treosulfanın karşılaştırılması

Treosulfan miyeloablatif ve immünsüpresif özellikleri ile çift fonksiyonlu alkilleyici bir ilaçtır. Busulfana göre daha az toksik olup venooklüzif hastalık ve diğer toksisite riskleri daha düşüktür. Genel olarak terosulfan bazlı rejimlerin PIY'de kullanımı giderek artmakta ve düşük transplant ilişkili mortalite ile engraftman oranı yüksek olarak bulunmaktadır. Ayrıca treosulfan kan beyin bariyerinden geçemediği için busulfana göre daha az nörotoksisteye neden olur. Bununla birlikte, busulfan bazlı hazırlık rejimi (ilaç düzey takibi ile) kullanımını ile tam donör kimerizmine ulaşma şansı treosulfan bazlı rejime göre daha yüksektir. Bu durum tam donör kimerizmi tercih edilen hastalıklar açısından önemlidir. 'Azaltılmış toksisite' terimi ilk kez terosulfan bazlı rejimler için kullanılmış olsa da treosulfan+fludarabin kombinasyonu uzun dönem izlemde tam donör kimerizmi sağlayamayabilir. Bu nedenle bu rejimlerin RIC olarak sınıflandırılmasının daha uygun olabileceğini öne süren görüşler de bulunmaktadır.

Tablo 1. Hazırlık rejimleri

Protokol		miyeloablasyon	
A			Busulfan i.v. (AUC = 85–95 mg*h/L) Fludarabin (160 mg/m ²)
B			Treosulfan (30–42 g/m ²) Fludarabin (150–160 mg/m ²) Tiotepa (8–10 mg/kg)
C		Busulfan i.v. (AUC = 60–70 mg*h/L) Fludarabin (160–180 mg/m ²)	
D		Treosulfan (30–42 g/m ²) Fludarabin (150–160 mg/m ²)	
E	Fludarabin (150–160 mg/m ²) Melfalan (140 mg/m ²)		
F	Fludarabin (150 mg/m ²) Siklofosfamid (20–40 mg/kg)		

Protokol A ve B: Önceden organ hasarı olmayan ve SCID dışı hastalıklarda optimal hastalık iyileştirilmesi.

Protokol C ve D: Önceden organ hasarı olan ve/veya azaltılmış yoğunlukta rejim ile güvenilir engraftman beklenenlerde hastalıklarda. Protokol A ve B'ye göre miks kimerizm daha muhtemel.

Protokol E: En çok önceden organ hasarı olan ve/veya kesin olarak tam miyeloid kimerizmin gerekmediği hastalıklar için uygun. Daha yüksek derecede kimerizm periferik kök hücre kullanımı ile elde edilebilir. Misk kimerizm olan donör lenfosit infüzyonu gerekebilir.

Protokol F: Alkilye ajanların düşük dozda kullanıldığı bu protokol sadece DNA tamir bozuklukları/radyosensitif hastalıklarda organ toksisitesinden kaçınmak için önerilir (Artemis eksikliği dışında)

Tablo 2. Kemoterapi protokolleri

Protokol	Nakil günleri	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
A									
Busulfan (AUC 85–95) ^a				x	x	x	x		
Fludarabin (4 × 40 mg/m ²)				x	x	x	x		
B									
Treosulfan (3 × 10-14 g/m ²) ^b				x	x	x			
Fludarabin (5 × 30 mg/m ²)			x	x	x	x	x		
Tiotepa (1 × 8/2 × 5 mg/kg)			x						
C									
Busulfan (AUC 60-70) ^c				x	x	x	(x)		
Fludarabin (5-6 × 30 mg/m ²)			(x)	x	x	x	x		
D									
Treosulfan (3 × 10-14 g/m ²) ^c				x	x	x			
Fludarabin (5 × 30 mg/m ²)			x	x	x	x	x		
E									
Melfalan (1 × 140/2 × 70 mg/m ²)							x		
Fludarabin (5 × 30 mg/m ²)			x	x	x	x	x		
F									
Siklofosfamid (4 × 5 mg/kg)				x	x	x	x		
Fludarabin (5 × 30 mg/kg)			x	x	x	x	x		

^aTerapötik doz monitorizasyonu için zorunlu ise busulfan ve fludarabin -6 ile -3 arasında da verilebilir

^bToplam doz vücut yüzey alanı <0.5m² ise 3 × 10 g/m², 0.5-1.0 m² ise 3 × 12 g/m² in, ≥1m² ise 3 × 14 g/m²

^cTotal doz 3-4 günde uygulanabilir

Not: Seroterapi tüm alternatif donör nakillerinde önerilir, HLA uyumlu kardeş donör kullanıldığında da düşünülebilir. Uyumlu donörden yapılan nakillerde standart doz: timoglobülin 5-10 mg/kg (total doz 2-3 günde), grafalon 15-30 mg/kg (total doz 3 günde) ve alemtuzumab 0.6-1.0 mg/kg (total doz 3-5 günde), -8/-7. günde başlanır.

Seroterapi (ATG, alemtuzumab)

Seroterapi kullanımı HLA uyumsuz aile bireyinden ve akraba dışı donörlerden yapılan nakillerde zorunludur. Özellikle inflamatuvar komponenti olan hastalıklarda HLA uyumlu aile donörlerinden yapılan nakillerde kullanılabilir. Retrospektif çalışmalarda immünolojik rekonstrüksiyonun ATG ile alemtuzumaba göre daha hızlı olduğu gösterilmiştir.

Spesifik hastalıklar için hazırlık rejimi önerileri

Ağır kombine immün yetmezlik (AKİY):

Bu grup immünyetmezliklerde hazırlık rejimi kullanımı ile myeloid engraftman, B hücre rekonstrüksiyonu ve dolayısı ile immünglobulin desteğinden bağımsız yaşam şansı artar ve engraftman başarısızlığı riski azalır. Bunun yanında yaşamı tehdit eden enfeksiyon, toksisiteye tolerans olmaması durumunda genoidantik uyumlu aile donöründen yapılan nakil ile enfeksiyon kontrol altına alınabilir. Hazırlık rejimi seçimi ve miyeloablasyon yoğunluğu başlıca donör tipine, AKİY fenotipine ve hastanın klinik durumuna göre yapılır

Tablo 3. Protokol A ve C için busulfan doz şeması

Vücut ağırlığı (kg)	Doz (mg/kg) 4 gün ^a
Günde 1 (3 saatlik infüzyon)	
3-15	5.1
15-20	4.9
25-50	4.1
50-75	3.3
75-100	2.7
Günde 2 (3 saatlik infüzyon)	
3-15	2.5
15-20	2.4
25-50	2.1
50-75	1.6
75-100	1.3
Günde 4 (2 saatlik infüzyon)	
3-15	1.3
15-20	1.2
25-50	1.0
50-75	0.8
75-100	0.7

^aTam miyeloablative dozda (protokol A) 4 günde, azaltılmış yoğunlukta dozda (protokol C) 3 veya 4 günde verilebilir.
Tam miyeloablative doz (ör; protokol A): AUC 85-95mg/L x saat (hedef 90)=85,000-95,000 ng (ml x saat=20,706-23,180 mmol dk.
Azaltılmış yoğunlukta doz (ör; protokol C): AUC 60-70mg/L x saat (hedef 65)=60,000-70,000 ng/ml x saat=14,616-17,052 mmol dk.

Tablo 4. Haploidantik HKHT

	TCR α/β depleyonu	Posttransplant siklofosfamid	CD34 pozitif seleksiyona
Protokol	A, B, C, D	A, B, C, D	C, D
Seroterapi	ATG Grafalon ^b : 3 x 4 mg/kg (-4 ile -2. gün arası), Rituksimab: 200 mg/m ² (-1. gün)	Alemtuzumab: 2 x 0.2 mg/kg (-10, -9. günler). Alemtuzumab temin edilmezse ATG Timoglobulin: 3 x 2.5 mg/kg (-10 ile -8 günler arası) ^c	Yok

^bSadece bazı ağır kombine immün yetmezliklerde önerilir.

^cATG grafalon elde edilemiyorsa alternatif seroterapi (ör; timoglobulin) verilebilir (optimum doz ve zamanı için yayınlanmış öneri yok) posttransplant siklofosfamid protokolünde ATG olduğu durumlarda ek rituksimab düşünülebilir.

Tablo 5. Ağır kombine immün yetmezlikte donör ve genotip ilişkili hazırlık rejimleri

	MSD/MRD	MUD/MMUD/MMFD
TB ⁺ NK ⁻ (JAK3, IL2R γ)	Hayır ^a /C/D	C/D
TB ⁻ NK ⁺ (RAG1/2, DCLRE1C)	C/D	C/D
T ⁻ , B ⁺ , NK ⁺ (IL7R α , CD3 δ,ϵ,ζ , CD45)	Hayır ^a /C/D	C/D
ADA	Hayır ^a /C/D	C/D
AK2	C/D	C/D

^a: hazırlık rejimi yok

MSD: uyumlu kardeş donör, **MRD**: uyumlu akraba donör, **MUD**: uyumlu akraba dışı donör, **MMUD**: uyumsuz akraba dışı donör, **MMFD**: uyumsuz akraba donör

(Tablo 5). Yenidoğanlarda hazırlık rejiminde kullanılan ilaçların farmakokinetikleri, toksisitesi ve toleransı konusunda yeterli çalışma olmadığı için 6-8 haftadan küçüklerde hazırlık rejimi verilmesi önerilmez.

Hipomorfik AKİY ve Omenn sendromu: Komorbiteler tam miyeloablative rejim kullanımı engelleyebileceği için bu hastalarda genellikle azaltılmış toksisitede rejim (protokol C ve D) tercih edilir. Omenn sendromunda da hazırlık rejimi şarttır ve AKİY'de olduğu gibi protokol C ve D önerilir.

Kombine immünyetmezlikler: Kalıcı donör kök hücre engraftmanı ve T hücre immünitesi için genellikle protokol A ve B tercih edilir. Bu özellikle miks kimerim ile daha kötü sonuçların elde edileceği hastalıklar için daha önemlidir. Örneğin Wiskott-Aldrich sendromunda ve regülatuar T hücre bozuklukları ile giden immün yetmezliklerde otoimmünite gibi hastalık bulgularını tam kontrol etmek için tam donör kimerizmin elde edilmesi zorunlu olabilir. Bununla birlikte önceki enfeksiyonlar, nonenfeksiyöz komorbiteler, daha büyük yaş mortaliteye yol açabilir ve bu yüzden tam miyeloablative rejim verilebilir. Özellikle komorbitesi olan (daha büyük) hastalarda protokol C, D (ve daha nadiren E) ile hem total yaşam hem de olaysız yaşam açısından iyi sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin DOCK 8 eksikliği olan hastalarda yapılan kapsamlı bir çalışmada busulfan veya terosulfan bazlı RIC rejimin nakil sonrası yaşamda pozitif prognostik faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir.

Kronik granümatöz hastalık ve diğer fagosit bozuklukları: Kronik granümatöz hastalıkta (KGH) miyeloablative rejim ile toksisite ve transplant ilişkili mortalite riski artarken; diğer yandan tam fonksiyonel T-hücre komponenti nedeni ile engraftman güçlüğü gözlenebilmektedir. Eşlik eden enfeksiyonu ve organ disfonksiyonu olan hastalarda sıklıkla kullanılmakta olan azaltılmış toksisitede hazırlık rejimi (protokol C ve D) ile çoğu hastada donör kaynaklı kalıcı nötrofil üretimi elde edilir. Miyeloid seride stabil miks kimerizm (>%20) enfeksiyondan korumak için yeteli olsa da HKHN sonrası sıklığının %50'ye kadar çıktığı bildirilen otoimmün bulgular önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu açıdan miyeloid kimerizmi desteklemek için A veya B rejimlerini tercih eden yaklaşımlar da bulunmaktadır. KGH'da yaygın inflamasyon olduğu için tam

uyumlu kardeşten nakil yapılacak olsa bile seroterapi önerilir.

Primer immün disregülasyon bozuklukları (PIRDs): RIC tercih ediliyor olsa da; hastanın klinik durumu ve komorbiditesine bağlı olarak protokol A, B, C veya D verilebilir. Donör kimerizmi ile kür arasındaki ilişki konusunda yeterli veri olmasa da; fonksiyon kazanımı mutasyonu ile giden bu grup immün yetmezliklerde ve tam donör kimerizmi hedeflendi ise protokol A ve B tercih edilebilecek rejimdir.

Adölesan ve genç yetişkinler: Bu yaş grubundaki hastalarda toksisite riski açısından azaltılmış yoğunlukta rejim (C, D, E) önerilir.

Kaynaklar

1. Lankester AC, Albert MH, Booth C, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2052-2062.
2. Shaw P, Shizuru J, Hoenig M, et al. Conditioning perspectives for primary immunodeficiency stem cell transplants. *Front Pediatr.* 2019 Nov 6;7:434. doi: 10.3389/fped.2019.00434
3. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency Diseases: Current Status and Future Perspectives. *Front Pediatr.* 2019;7:295. doi: 10.3389/fped.2019.00295
4. Mitchell R. Hematopoietic stem cell transplantation beyond severe combined immunodeficiency: seeking a cure for primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:776-785.
5. Lum SH, Hoenig M, Gennery AR, et al. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019 18;19:52. doi: 10.1007/s11882-019-0883-1.
6. Neven B, Ferrua F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Combined Immunodeficiencies, on Behalf of IEWP-EBMT. *Front Pediatr.* 2020;7:552. doi: 10.3389/fped.2019.00552
7. Arnold DE, Heimall JR. A Review of Chronic Granulomatous Disease. *Adv Ther.* 2017; 34:2543-2557.
8. Aydin SE, Freeman AF, Al-Herz W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation as treatment for patients with DOCK8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7:848-55.

COVID-19 Döneminde Dünyada ve Ülkemizde Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Dr. Ceyhun BOZKURT

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Covid-19 enfeksiyonu ilk defa Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde belirlendikten sonra hızla kuzey İtalya, İran gibi ülkelerde ve ardında tüm dünyada görülmeye başlandı. On bir Mart 2020 de Dünya Sağlık Örgütü yaygın olan bu enfeksiyon durumunu Covid-19 pandemisi olarak ilan etti. Günümüze kadar 10un üstünde farklı değişik suşu tespit edilen virüsün değişen klinik ölçütlerle şiddet ve yaygınlığını olan enfeksiyon tablosu hala devam etmektedir (1). Aralık 2020 tarihinde tüm dünyada aşılama uygulamaları başlamıştır. Yirmi altı Şubat 2022 itibarıyla tüm dünyada toplam 430.257.564, ülkemizde ise 13.840.998 olguya tanı konulmuş ve tüm dünyada 5.922.049 kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Toplam uygulanan aşı dozu 10.407.359.583'e ulaşmıştır (2). Hastalık asemptomatik tablodan yoğun bakım gereksinimi oluşturan ağır solunum yolu hastalığı oluşturan tabloya kadar geniş bir spekturumda klinik bulgu vermektedir. Sağlıklı bireylerde ileri yaş ve kardiyopulmoner hastalık, obezite, diyabet gibi hastalıklar büyük risk oluşturmaktadır.

Çocuklarda Covid-19 enfeksiyonu erişkinlere oranla daha hafif seyretmektedir. Çocuklarda hastaneye yatış oranı %1-6 arasında iken bu oran erişkinlerde %14 dolayındadır. Hematopoetik kök hücre nakil alıcıları özellikle uzun süren immunsupresyon ve tedavi ilişkili organ toksisiteleri nedeniyle risk altında bir grubu oluşturmaktadır. Erişkin Hematoloji-Onkoloji hastalarında geçirilen Covid-19 enfeksiyonunda mortalite %26 lara kadar ulaşabilmektedir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada erişkinlerde ölüm oranı %30 çocuklarda ise %21 olarak gözlenmiştir (3). Bu hasta grubunda nakil tipleri arasında bir fark görülmemekle birlikte yaş, immunsupresyon indeksi, yoğun bakım başvurusu kötü risk faktörleri arasında sayılmıştır (4).

Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR) tarafından yapılan ve toplam 26'sı çocuk 318 kök hücre nakli yapılmış ve Covid-19 enfeksiyonu geçiren olguyu kapsayan bir çalışmada erkek cinsiyet, alıcının 50 yaş üstünde olması ve Covid-19 enfeksiyonunun nakil sonrası ilk 12 ay içinde geçirilmiş olması risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Absolü lenfosit sayımı $0,3 \times 10^9/L$ den düşük olan olgular en kötü grubu oluşturduğu gözlenmiştir. Genel sağ kalım %70 oranında bulunmuştur (5). Bu çalışmada çocuk grubuna ait alt sonuçlar verilmemiştir. Bu hasta gruplarında özellikle artmış nötrofil/lenfosit oranı ile azalmış lenfosit/crp oranının risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (6).

Daha sonra Covid-19 hastalığı olan 1224 hematoloji-onkoloji ve 76 kök hücre nakli geçirmiş olan çocuk hastaları kapsayan geniş bir çalışmada ise genel mortalite oranı %3,8 olarak ölçülmüştür (7). Ülkemizde ise bu oran % 2 olarak belirlenmiştir(8). Fakat yine de bu oran genel sağlıklı çocuklarda gelişen Covid-19 enfeksiyonundan ölüm oranı olan %0,01-0,7 oranının oldukça üstündedir (8). Çocuk hematoloji onkoloji hastalarında Covid-19 enfeksiyonunun daha hafif geçirilmesinde kullanılan immun supressif ilaçların sitokin fırtınasını önleyici olmasının ve çocukların akciğerlerinde nispeten daha az oranda ACE resptörlerinin bulunuyor olmasının rol oynayabileceği öne sürülmüştür (9). Çocukluk çağı kanser hastalığından iyileşmiş olan kişilerin sağlıklı bireylere oranla Covid-19 hastalığı ve ilişkili ölüm riskinin arttığını gösteren bir bulgu yoktur (10). Tüm bunlara rağmen Covid-19 süre-

cinde hastalıktan iyileşmiş bireyler ,hasta ve hasta yakınları psikososyal açıdan olumsuz etkilenmektedirler (11). Yaptığımız bir psikoonkoloji çalışmasında Covid-19 dönemi çocuk hematoloji-onkoloji hastalarında sağlıklı çocuklara oranla daha yüksek kalıcı anksiyete gözlenmiştir. Yine kök hücre nakil öncesi dönemde bulunan hasta ve ailelerinin stresi nakil sonrası dönemde bulunan hasta ve ailelerine oranla daha fazladır (12).

Covid-19 enfeksiyonunun tüm bu olumsuz klinik etkilerinin yanında tüm dünyada nakil sürecini, alıcı ve vericiler ile ilgili tüm süreçleri olumsuz etkilemiştir. Dünyada ciddi ölçüde kan ve kan ürünü bağıışı ve dolayısıyla kök hücre ürünü bağıışında azalma gözlenmiştir. Sosyal izolasyon nedeniyle hastaların gerek nakil öncesi gerekse nakil sonrası izlem süreçleri aksamıştır. Hastaların yaşadıkları yerler ile tedavi gördükleri merkezler arasında transfer sorunları yaşanmıştır. Aynı şekilde uluslararası uçuşların kısıtlanması nedeniyle kök hücre ürünü aktarımında büyük sorunlar yaşanmıştır. Ürünler kargo uçuşlarıyla ve personel eşliğı olmadan ve çoğunlukla dondurularak gönderilmiştir. Bu süreçte tüm merkezlerde genel olarak acil olmayan olguların transplantasyon süreç ve sayılarında azaltılma yoluna gidilmeye başlanmış fakat pandemi süreçlerinin uzaması ile bu stratejiler yeniden gözden geçirilmeye başlanmıştır.

Ülkemiz özelinde ise TÜRKÖK Kemik İliği Bankasında konfirmasyon için alınan kanlar ulaşımında yaşanan yasaklar ve sokağa çıkma yasakları nedeniyle çalışılacak laboratuvara geç ulaşmıştır. Donörler yine aynı sebeplerle sağlık tarama planlamalarını ertelemek zorunda kalmışlardır. Kök Hücre taşıyan kuryeler uçuş yasası nedeniyle özel araçla uzun yolculuklar yapmak zorunda kalmışlar ve mevcut iş yoğunlukları fazlasıyla artmıştır. Yurtdışı üretimi olan bazı ilaçların temininde aralıklı aksamlar yaşanmıştır. Tüm bu durumlar hastalar aleyhine ciddi zaman kayıpları oluşturmuştur.

Pandemi nedeniyle laboratuvarlarda Covid-19 pcr çalışmalarına ve immünplazma elde edilmesi için plazmaferezlere ekstra enerji harcandığı için, donörlerin sağlık taramada işlemlerinde yapılan pcr testlerimizde gecikmeler yaşanmıştır. Kızılay kurumu salgının başlangıcında enerjisinin büyük bir kısmını plazmaferez işlemlerine ayırmıştır. Hastalarımızın, akraba içi ve akraba dışı

donörlerimizin, hatta ürün taşıyan TÜRKÖK Kemik İliği Bankası Kuryelerinin bile covid hastalığına yakalandıkları gözlenmiştir. Tüm bu yeni süreçlerle ilgili hasta ve donör güvenliğini korumak, yol haritasını oluşturmak, takibini sağlamak, ilgili tüm birimlerin daha yoğun çaba harcamasını gerektirmiştir.

Ülkemizde Covid-19 hastalarının yönetimi konusunda Sağlık Bakanlığı tarafından düzenli güncellenen bir rehber bulunmaktadır (13). Covid-19 hastalığı yönünde kök hücre nakli hastaları ve süreçleri ile ilgili olarak da bu yönde çalışma yapan American Society of Transplantation and Cellular Therapy (ASCT), European Society For Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) ve CIBMTR gibi uluslararası kurumlar ülkelerin genel koşullarını dikkate alarak kök hücre nakli hastalarının takip, nakil süreçleri ve tedavileri için rehberler yayınlamışlardır (14). Bu rehberlerin kullanımı merkezlerde hasta yönetiminde önemli kolaylıklar sağlamıştır. Bu rehberlerden bazı öneriler aşağıda sıralanmıştır.

Alınması gereken önlemler:

Genellikle Ulusal ve Uluslararası rehberlere uyulmalıdır.

Personel: Herhangi bir Covid-19 benzeri semptomda izolasyona geçilmeli ve Covid-19 testi verilmelidir. Covid-19 pozitifliği durumunda çalışabilmesi için ulusal rehberler dikkate alınmalı ama genellikle klinik bulguların düzelmiş ve en az iki negatif sonucun alınmış olması gerekir. Ayrıca personelde tükenmişlik sendromunu önleyici girişimler yapılmalıdır.

Poliklinik: Poliklinik takipleri hastanın sağlık durumunu olumsuz etkilemeyecek biçimde ertelenmeli yada hasta görüşmeleri telemedicine, telefon, e-mail yoluyla yapılmalıdır. Temel olarak ziyaretler yasaklanmalı (Çocuk hastaların yakınları hariç), ziyarete gelmek isteyenlere sıkı test politikası uygulanmalıdır.

Nakil sonrası hasta bakımı: Hastalar için çok sıkı önleyici tedbirler alınmalı, seyahatleri yasaklanmalı seyahat zorunlu ise özel araçlarla ile bu seyahatlerin yapılmasına izin verilmelidir. Kısıtlamaların uzayacağı düşünülürse hastaların evlerinde yeterli düzeyde bakım aldığından emin olun-

malıdır. Tüm hastalar nakil öncesi önleyici semptomları olmazsa bile testler yapılmalıdır. Semptomatik hastalara test sonuçları çıkıncaya kadar mümkünse nakil servisinin dışında yer ayarlanmalıdır. Hastalar nakil hazırlık rejimi başlamadan 14 gün önce evlerinde izolasyona alınmalı ve mümkünse ziyaretçi alınmamalıdır.

Kök hücre alıcı adayları: Acil olmayan beniyen hastalığa sahip hastaların nakilleri ertelenebilir. Hazırlık rejimine başlamadan önce semptomunun olup olmadığına bakılmaksızın tüm hastaların Covid-19 testleri negatif olmalıdır. Hastanın Covid-19 pozitifliği varsa nakil 3 ay ertelenmelidir. Yüksek risk grubunda ise hastanın semptomlarının düzelmesinden sonra 24 saat arayla alınan en az 2 Covid-19 pcr testinin negatif olması gerekir. Covid-19 tanılı hasta ile temas durumunda ise periferik kök hücre mobilizasyonu, kemik iliğı kök hücre toplama işlemi ve hazırlık rejimi en az 14 fakat ideal olarak 21 gün ertelenmelidir.

Kök hücre verici durumu: Kök hücre toplanıp dondurulduktan sonra hazırlık rejimine başlanmalı ve yedek bir donör durumu hazırda tutulmalıdır. Kemik iliğı kökenli kök hücre verilmesi çok zorunlu değil ise öncelikle periferik kök hücre toplaması tercih edilmelidir. Donör Covid-19 pozitif ise kök hücre toplama acil bir durum teşkil etmiyorsa 3 ay ertelenmelidir. Acil durumlarda bu süre 28 güne indirgenebilir. Covid-19 tanılı hasta ile temas eden donörlerin toplama işlemi en az 28 gün ertelenmelidir. Acil durumlarda bu durum hasta yararına bireysel olarak gözden geçirilir.

Covid-19 tanı ve tedavisi: Hastaların tanıları PCR ile konulmalı negatiflik durumunda klinik şüphe varsa bu test tekrarlanmalıdır. Covid-19 pozitif hastalar pozitif basıncın olduğu bölümlerde izlenmemelidirler. Oda basınçları nötr yada negatif basıncı olmalıdır. Yeni antiviral ajanların mortalite ve morbidite de etkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (15).

Tüm dünyada aşılarda ve özellikle mRNA teknoloji bazlı aşılarda öncelikle erişkin ardından genç adolesan grubunda uygulanması ile özellikle Covid-19 delta suşu başta olmak üzere hastalık yapan suşların mortalite ve hastaneye yatış oranlarında azalmalar gözlenmiştir (16,17).

Sonuç olarak tüm dünyayı olumsuz etkileyen Covid-19 pandemi döneminde kök

hücre nakli yapılmış hastaların izlem ve takibi ayrı bir önem ve özen gerektirmektedir. Covid-19 pandemi süresinin daha ne kadar süreceği öngörülememektedir. Bu nedenle bu yönde geliştirilen ulusal ve uluslararası rehberlere uyulması gereklidir. Bu uygulamalar hasta ve sağlık personeli açısından kolaylıklar sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>.
2. <https://covid19.who.int/>
3. Daudt LE, Corso MCM, Kerbaay MN, de Assis LHDS, Rechenmacher C, Colturato I, Barbieri FR, Rocha V, Mariano L, Garcia JL, Dantas VECB, Loth G, Funke VAM, Pelegrina PRD, Duarte FB, da Silva RL, Araújo MAS, Carlesse FAMC, de Sousa AVL, Maia LA, Fernandes JF, Rodrigues CA, Bonfim C, Martins LNGF, Cipolotti R, Xavier EM, Gomes AA, Morales HMP, Simioni AJ, Soares VJ, Michalowski MB, Hamerschlak N, Machado CM. COVID-19 in HSCT recipients: a collaborative study of the Brazilian Society of Marrow Transplantation (SBTMO). *Bone Marrow Transplant.* 2022 Jan 13:1-7.
4. Ljungman P, de la Camara R, Mikulska M, Tridello G, Aguado B, Zahrani MA, Apperley J, Berceanu A, Bofarull RM, Calbacho M, Ciceri F, Lopez-Corral L, Crippa C, Fox ML, Grassi A, Jimenez MJ, Demir SK, Kwon M, Llamas CV, Lorenzo JLL, Mielke S, Orchard K, Porras RP, Vallisa D, Xhaard A, Knelange NS, Cedillo A, Kröger N, Piñana JL, Styczynski COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey. *J.Leukemia.* 2021 Oct;35(10):2885-2894.
5. Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, Abid MB, Bloomquist J, Chemaly RF, Dandoy C, Gauthier J, Gowda L, Perales MA, Seropian S, Shaw BE, Tuschl EE, Zeidan AM, Riches ML, Shah GL. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *Lancet Haematol.* 2021 Mar;8(3)
6. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):1733-1734.
7. Mukkadda S, Bhakta N, Chantada GL, Chen Y, Vedaraju Y, Faughnan L, Homsy MR, Muniz-Talavera H, Ranadive R, Metzger M, Friedrich P, Agulnik A, Jeha S, Lam C, Dalvi R, Hessissen L, Moreira DC, Santana VM, Sullivan M, Bouffet E, Caniza MA, Devidas M, Pritchard-Jones K, Rodriguez-Galindo C; Global Registry of COVID-19 in Childhood Cancer. Global characteristics and outcomes of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents with cancer (GRCCC): a cohort study. *Lancet Oncol.* 2021 Oct;22(10):1416-1426.
8. Kebudi R, Kurucu N, Tuğcu D, Hacısalihoğlu Ş, Fışgın T, Ocak S, Tokuç G, Nihal Özdemir G, Bozkurt C, Ince D, Aras S, Ayçiçek A, Aksoy BA, Karadaş N, Öztürk G, Orhan MF, Ataseven E, Akbayram S, Yılmaz E, Tüfekçi Ö, Vural S, Akyay A, Ayhan AC, Kılıç S, Uzel VH, Düzenli Y, Kazancı EG, Acıpayam C, Elli M, Tanyeli A, Karakas Z, Somer A, Kara A. COVID-19 infection in children with cancer and stem cell transplant recipients in Turkey: A nationwide study. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 Jun;68(6):e28915
9. Nicastro E, Verdoni L, Bettini LR, Zuin G, Balduzzi A, Montini G, Biondi A, D'Antiga COVID-19 in Immunosuppressed Children. *L.Front Pediatr.* 2021 Apr 29;9:629240.
10. Verbruggen LC, Wang Y, Armenian SH, Ehrhardt MJ, van der Pal HJH, van Dalen EC, van As JW, Bardi E, Baust K, Berger C, Castagnola E, Devine KA, Gebauer J, Marchak JG, Glaser AW, Groll AH, Haeusler GM, den Hartogh J, Haupt R, Hjorth L, Kato M, Kepák T, Koopman MMWR, Langer T, Maeda M, Michel S, Muraca M, Nathan PC, van den Oever SR, Pavasovic V, Sato S, Schulte F, Sung L, Tissing W, Uyttebroeck A, Mulder RL, Kuehni C, Skinner R, Hudson MM, Kremer LCM. Guidance regarding COVID-19 for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: A statement from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Dec;67(12):e28702.
11. Van den Oever SR, Pluijm SMF, Skinner R, Glaser A, Mulder RL, Armenian S, Bardi E, Berger C, Ehrhardt MJ, Gilleland Marchak J, Haeusler GM, Hartogh JD, Hjorth L, Kepák T, Kriviene I, Langer T, Maeda M, Márquez-Vega C, Michel G, Muraca M, Najib M, Nathan PC, Panasiuk A, Prasad M, Roganovic J, Uyttebroeck A, Winther JF, Zdravec Zaletel L, van Dalen EC, van der Pal HJH, Hudson MM, Kremer LCM; IGHC COVID-19 working group. Childhood cancer survivorship care during the COVID-19 pandemic: an international report of practice implications and provider concerns. *J Cancer Surviv.* 2022 Jan 12:1-11.
12. Kakeroglu S, Yeltekin C, Fisgin T, Oner OB, Aksoy BA, Bozkurt C. Are the Anxiety Levels of Pediatric Hematology-Oncology Patients Different From Healthy Peers During the COVID-19 Outbreak? *J Pediatr Hematol Oncol.* 2021 Jul 1;43(5)
13. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>
14. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, Dolstra H, Lankester AC, Mohty M, Montoto S, Murray J, Peffault de Latour R, Snowden JA, Yakoub-Agha I, Verhoeven B, Kröger N, Styczynski J; European Society for Blood and Marrow Transplantation. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2020 Nov;55(11):2071-2076.
15. Wen Wen, Chen Chen, Jiak Tang, Chunyi Wang, Mengyun Zhou, Yongran Cheng, Xiang Zhou, Qi Wu, Xingwei Zhang, Zhanhui Feng, Mingwei Wang, Qin Mao. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 a meta-analysis. *Ann Med.* 2022; 54(1): 516-523.
16. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, McCullough MP, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Pruijssers AJ, McDermott A, Flach B, Doria-Rose NA, Corbett KS, Morabito KM, O'Dell S, Schmidt SD, Swanson PA 2nd, Padilla M, Mascola JR, Neuzil KM, Bennett H, Sun W, Peters E, Makowski M, Albert J, Cross K, Buchanan W, Pikaart-Tautges R, Ledgerwood JE, Graham BS, Beigel JH; mRNA-1273 Study Group. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 12;383(20):1920-1931.
17. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, Sahni LC, Pannaraj PS, Irby K, Walker TC, Schwartz SP, Maddux AB, Mack EH, Bradford TT, Schuster JE, Nofziger RA, Cameron MA, Chiotos K, Cullimore ML, Gertz SJ, Levy ER, Kong M, Cvijanovich NZ, Staat MA, Kamidani S, Chatani BM, Bhumbra SS, Blin KE, Gaspers MG, Hobbs CV, Heidemann SM, Maamari M, Flori HR, Hume JR, Zinter MS, Michelson KN, Zambrano LD, Campbell AP, Patel MM, Randolph AG; Overcoming Covid-19 Investigators. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Critical Covid-19 in Adolescents. *N Engl J Med.* 2022 Feb 24;386(8):713-723

Pediyatrik Akut GvHD Tedavisinde Yeni Ne Var?

Dr. Didem ATAY

Acibadem Altunizade Hastanesi, İstanbul

Akut Graft versus host hastalığı (GVHH) hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrasında nonrelaps mortalite (NRM) ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. GVHH'nın profilaksisi konusunda yapılan çalışmalara ve profilaksi tedavilerine rağmen HKHN olmuş hastaların halen büyük bir kısmı az veya çok bir derece akut ve kronik GVHH geliştirmektedir.

Pediyatrik yaş grubunda akrabadışı vericiden yapılan HKHN sonrası evre II-IV akut GVHH görülme sıklığı %40-85 arasında değişmektedir. Tam uyumlu kardeş verici ile yapılan HKHN sonrası ise evre II-IV akut GVHH görülme sıklığı %27 oranında görülmektedir (1-3). Yüksek doz steroid tedavisi akut GVHH standart ilk basamak tedavisidir, fakat çocuk hastaların yaklaşık üçte biri ilk basamak kortikosteroid tedavisine yanıt vermemektedir (4). GVHH'nın heterojen yapısına benzer şekilde steroid cevapsızlığının olası nedenleri ile ilgili çok sayıda senaryo vardır ve yakın zamanda Toubai ve Maganeu ve ark. tarafından derlenmiştir (5). GVHH'nın patofizyolojisi anlaşıldıkça geleneksel kortikosteroid içeren immün baskılayıcı tedavilere alternatif olabilecek etkin tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu yeni paradigmlar özellikle HKHN'de ilk basamak tedaviye yanıt vermeyen GVHH durumunda başarılı sonuçlar elde etmede kritik öneme sahiptir.

Steroid dirençli akut GVHH'da İkinci Basamak Tedavi

1) Konvansiyonel Farmakolojik Yaklaşım

GVHH'nın ciddi klinik tablosu göz önüne alındığında çoğu merkez ikinci basamak tedaviyi ilk basamak tedavinin üstüne ekleme veya birbiri ile örtüşen bir tedavi şeklinde planlamaktadır. 2019 yılına kadar steroid dirençli akut GVHH'da ikinci basamak tedavide çocuk ve erişkinde hiçbir ilaç onay almamışken; 2019 yılında, yapılan Faz III çalışmalarının sonucunda 12 yaş üstü çocuklarda steroid dirençli akut GVHH'da FDA ruxolitinib (selektif JAK1/2 inhibitörü) kullanımına onay vermiştir (6-8). 0 - <18 yaş arası çocuklarda akut GVHH ortaya çıktığında steroidlere ek olarak veya steroid dirençli akut GVHH'da ruxolitinibin kullanıldığı prospektif çok merkezli Faz II klinik çalışmasının (REACH 4 çalışması) sonuçları henüz beklenmektedir (ClinicalTrials.gov: NCT03491215). Ruxolitinib ile ilgili daha çok veri toplandıkça bazı hastaların ruxolitinibi tolere edemediği veya ruxolitinib tedavisine cevap vermediği görülecektir. Halen steroid dirençli akut GVHH'da toksisitesi az olan tedavi stratejilerine ihtiyaç bulunmaktadır.

Ekstrakorporel fotoferez; FDA tarafından akut ve kronik steroid dirençli GVHH'da onay almış olan, hastanın toplanan mononükleer hücrelerinin metoksipsöralen ile apoptoza sokulup ultraviyole A ile ışınlanmasına dayanan bir işlemdir. Çocukluk çağında ikinci basamak tedavisi ile kullanımına ilişkin vaka bildirimleri, retrospektif gözlemsel çalışmalar bulunmasına rağmen randomize çok merkezli çalışma şimdiye kadar bulunmamaktadır. Son olarak çocukluk çağında 29 pediyatrik hastayı içeren prospektif uluslararası bir çalışma (ClinicalTrials.gov NCT02524847) yeni tamamlanmış ama henüz yayınlanmamıştır. Sonuçları beklenmektedir.

Tablo 1. Steroide dirençli akut GVHH yönetimindeki yeni ve potansiyel stratejilerin özeti.

Strateji	Farmakolojik ve Non-Farmakolojik Seçenekler
Mukoza hasarı olan hastalarda intestinal tamiri desteklemek	Lityum, glukagon-benzeri peptid 2, Visilizumab (IgG2 Fc)
Bağırsak mikrobiyomunun disbiyozunu azaltmak	Fekal mikrobiyota transferi
Alloreaktif T hücrelerinin modifikasyonu	Anti-Integrin α 4 β 7 (vedolizumab), Natalizumab
JAK-1 inhibitörü, sitokin bloğu, kombinasyon terapisi	Itacitinib + tocilizumab (anti IL-6 reseptörü antikoru)
Aktiflenmiş T lenfositlerin apoptozunu indüklemek	Neihulizumab (CD162'ye bağlanır)(Clinicaltrials.gov NCT03327857)

Çocuklarda steroid dirençli akut GVHH' da mezenkimal kök hücre (MKH) ile randomize faz III çalışması (Clinicaltrials.gov identifier: NCT04629833) henüz devam etmekte ve hasta almaktadır. Çocuk hastalarında dahil edildiği remestemcel-L (ex vivo kültürde çoğaltılmış erişkin insan MKH) faz III çalışmasında pediatrik yaş grubunda MKH' nin steroid dirençli akut GVHH' da faydalı olduğu bildirilmiştir (9,10).

2) Gelecekteki tedavi stratejileri

Gelecek dönemde steroid dirençli akut GVHH' da kullanıma girebilecek tedavi stratejileri tablo 1'de özetlenmiştir. Son zamanlarda, vedolizumab' ın (a4 β 7 integrinleri bloke eden monoklonal antikoru) akut GVHH' da kullanımı ümit vaat etmektedir. Bağırsak GVHH TRM' nin en önemli nedeni olduğundan a4 β 7 integrinlerin inhibisyonu ile alloreaktif T hücrelerinin bağırsağa göçünün engellenmesi mantıklı bir strateji olabildiği düşünülmektedir (11,12). a4 β 7 integrinlerin akut GVHH ortaya çıkmadan 1 hafta önce upregüle olduğu ve vedolizumab' ın etki mekanizması bilindiğinden, vedolizumab kullanımının üçüncü basamakta değil de erken tedavide kullanımı gelecek klinik çalışmaları planlarken göz önünde bulundurulmalıdır. Natalizumab; lenfositlerin GIS'e yuvalanmasına karşı etkisini gösteren, hücre adezyon molekülü a4-integrin'e karşı insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. Natalizumab şu an MAGIC grup tarafından biomarker-kılavuzlu risk stratifikasyonu için değerlendirilmektedir (Clinicaltrials.gov NCT02133924).

Selektif olarak alloreaktif T hücrelerini hedefleyen başka ilaçlarla da çalışmalar planlanmıştır. Bu T hücreleri CD30 içerdiğinden, brentuximab vedotin steroid dirençli akut GVHH' da kullanılabilir (13). Anti-IL-6 reseptör antikoru tocilizumab' ın incelendiği retrospektif bir çalışmada steroid dirençli akut bağırsak GVHH' da %62,5 cevap gözlenmiştir (14). Steroid dirençli akut GVHH' da konak dokularındaki hasarın yenilenmesinin sağlanması da özellikle bir diğer incelenen konu olmaktadır. Alpha 1 antitripsin; nötrofil elastazı proinflamatuar sitokinleri baskılayarak ve regülatuar T hücrelerini uyararak immunmoduluar fonksiyonlarıyla aracılığıyla organ hasarından korumaktadır (15). Lithium; hasarlı intestinal mukoza onarımını düzenlemektedir (16). IL-22, Paneth hücre yıkımından sonra kaybedilen yenileyici adacık türevi protein 3 g' nin üretimini yeniler ve HSCT modellerinde bağırsak epitelinin yenilenmesini kolaylaştırır (17). Bağırsak mikrobiyomunun disbiyozunu azaltmak da steroid dirençli GvHH'nın tedavisine yardımcı olabilir (18,19).

Pediatrik akut GVHH' da yeni tedavi seçenekleri ile ilgili çalışmalar genelde erişkin çalışmaları ile birlikte olarak yapılmaktadır. Sadece pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalar ise çalışmaya katılacak hasta bulmada zorluklar nedeniyle zorlukla ilerletilebilmektedir. Bu sorunu aşmak için amaç çok merkezli çalışmaları planlamak olmalıdır. Her ilaç tedavisinde olduğu gibi önce erişkin hastada tedavinin etkinliği gösterilmeli sonra pediatrik yaş grubunda çok merkezli çalışma planlanmalıdır.

Kaynaklar

- 1) Davies SM, Wang D, Wang T, et al. Recent decrease in acute graft-versus-host disease in children with leukemia receiving unrelated donor bone marrow transplants. *Biol Blood Marrow Transplant.*2009;15(3):360–6. [PubMed: 19203727]
- 1) Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, et al. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):4872–80. [PubMed: 15520055]
- 2) Faraci M, Caviglia I, Biral E, et al. Acute graft-versus-host disease in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Single-center experience during 10 yr. *Pediatr Transplant.*2012;16(8):887–93. [PubMed: 23131057]
- 3) MacMillan ML, Holtan SG, Rashidi A, DeFor TE, Blazar BR, Weisdorf DJ. Pediatric acute GVHD: clinical phenotype and response to upfront steroids. *Bone Marrow Transplant.* 2020 Jan;55(1):165-171. doi: 10.1038/s41409-019-0651-9. Epub 2019 Sep 2. PMID: 31477785; PMCID: PMC6940525.
- 4) Toubai T, Magenau J. Immunopathology and biology-based treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease. *Blood.* (2020) 136:429–40. doi: 10.1182/blood.2019000953
- 5) Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* (2020) 382:1800–10. doi: 10.1056/NEJMoa1917635
- 6) Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia.* (2015) 29:2062–8. doi: 10.1038/leu.2015.212
- 7) Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, Ali H, Shah NN, Chen YB, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood.* (2020) 135:1739-49. doi: 10.1182/blood.2020004823
- 8) Kurtzberg J, Abdel-Azim H, Carpenter P, Chaudhury S, Horn B, Mahadeo K, et al. A phase 3, single-arm, prospective study of remestemcel-L, ex vivo culture-expanded adult human mesenchymal stromal cells for the treatment of pediatric patients who failed to respond to steroid treatment for acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* (2020) 26:845–54. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.01.018

- 9) Kasikis S, Baez J, Gandhi I, Grupp S, Kitko CL, Kowalyk S, et al. Mesenchymal stromal cell therapy induces high responses and survival in children with steroid refractory GVHD and poor risk biomarkers. *Bone Marrow Transplant.* (2021) 56:2869–70. doi: 10.1038/s41409-021-01442-3
- 10) Mehta RS, Saliba RM, Jan A, Shigle TL, Wang E, Nieto Y, et al. Vedolizumab for steroid refractory lower gastrointestinal tract graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther.* (2021) 27:272.e1–5. doi: 10.1016/j.jtct.2020.12.011
- 11) Ibrahimova A, Davies SM, Lane A, Jordan MB, Lake K, Litts B, et al. a4b7 integrin expression and blockade in pediatric and young adult gastrointestinal graft-versus-host disease. *Pediatr Blood Cancer.* (2021) 68:e28968. doi: 10.1002/pbc.28968
- 12) Chen YB, Perales MA, Li S, Kempner M, Reynolds C, Brown J, et al. Phase 1 multicenter trial of brentuximab vedotin for steroidrefractory acute graft-versus-host disease. *Blood.* (2017) 129:3256–61. doi: 10.1182/blood-2017-03-772210
- 13) Ganetsky A, Frey NV, Hexner EO, Loren AW, Gill SI, Luger SM, et al. Tocilizumab for the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease of the lower gastrointestinal tract. *Bone Marrow Transplant.* (2019) 54:212–7. doi: 10.1038/s41409-018-0236-z
- 14) Magenau JM, Goldstein SC, Peltier D, Soiffer RJ, Braun T, Pawarode A, et al. a(1)-Antitrypsin infusion for treatment of steroidresistant acute graft-versus-host disease. *Blood.* (2018) 131:1372–9. doi: 10.1182/blood-2017-11-815746
- 15) Steinbach G, Hockenbery DM, Huls G, Furlong T, Myerson D, Loeb KR, et al. Pilot study of lithium to restore intestinal barrier function in severe graft-versus-host disease. *PLoS ONE.* (2017) 12:e0183284. doi: 10.1371/journal.pone.0183284
- 16) Lindemans CA, Calafiore M, Mertelsmann AM, O'Connor MH, Dudakov JA, Jenq RR, et al. Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration. *Nature.* (2015) 528:560–4. doi: 10.1038/nature16460
- 17) Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood.* (2016) 128:2083–8. doi: 10.1182/blood-2016-05-717652
- 18) Qi X, Li X, Zhao Y, Wu X, Chen F, Ma X, et al. Treating steroid refractory intestinal acute graft-vs.-host disease with fecal microbiota transplantation: a pilot study. *Front Immunol.* (2018) 9:2195. doi: 10.3389/fimmu.2018.02195

Tirozin Kinaz İnhibitörleri Döneminde Erişkin Kronik Miyeloid Lösemi Hastalarında Transplantasyon

Dr. Ebru KOCA

Başkent Üniversitesi, Ankara

Kronik miyeloid lösemi hastalarının prognozu tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKİ) kullanıma girmesiyle son derece iyi hale gelmiş olup yeni tanı kronik faz KML hastalarının sağkalım oranları aynı yaştaki kontrollere yakın durumdadır. Ancak yine de az oranda hasta kronik stabil faz KML'den daha agresif olan akselere faz ve daha sonra blastik krizle beraber tedaviye çoğunlukla dirençli olan akut lösemi formuna ilerleyebilir. Dolayısıyla bir zamanlar uzun dönem hastalısız sağkalım için tek seçenek olan allojeneik kök hücre nakli kronik faz KML'de çok az hasta için endike iken ileri faz KML hastalarında önemli bir küratif tedavi seçeneğidir. Yine bu zaman içerisinde nakil teknolojisindeki ilerlemelerle potansiyel olarak allojeneik nakilden fayda görebilecek hasta sayısı da artmıştır.

Günümüz kılavuzlarına göre nakilin zamanlaması da değişmiştir. Aslında merkezden merkeze ve ülkeden ülkeye endikasyonlar farklılık gösterebilir. Bu kararı hasta bazında risk-fayda incelemesi yapılarak ve hastanın beklenti ve isteklerine göre karar vermek daha doğru olacaktır.

Yeni tanı KML hastalarının çoğu birinci jenerasyon TKİ ile tam sitogenetik veya moleküler yanıt girse de %25-40 hasta ya intolerans ya da direnç gösterir ve ikinci sıra TKİ'ne ihtiyaç duyar. Bu hastalarında %50'si kalıcı tam sitogenetik veya daha derin yanıt ulaşır. Dolayısıyla ikinci sıra TKİ'den sonra kalıcı bir tam sitogenetik yanıt ulaşmayan fit hastalarda allo-nakil potansiyel bir tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

İlk basamak TKİ tedavisinden sonra kalıcı tam sitogenetik yanıt ulaşmayan hastaların %20'sinde T3151 mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyon da imatinib, nilotinib, dasatinib ve bosutinibe dirençli olup kötü prognozu gösterir. Ponatinib bu hastalarda önemli etkinlik gösterebilir. Bu hastalarda allo-nakilin ötelenmesi mantıklı olabilir. Kronik faz KML'de retrospektif data ve tek merkezli çalışmalarda tam uyumlu akraba vericilerle myeloablative nakillerde 3 yıllık sağkalım %70-90 arasında bildirilmektedir. Ancak hala ilk 100 günlük mortalite riski %5 ile %20 arasında değişmektedir. Komorbid durumlar da bu riski artırmaktadır. Günümüzde akraba dışı vericilerle de oranlar bu sayılara yaklaşmıştır. Yaşlı hastalardaysa azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri kullanılarak daha güvenle nakil yapılabilmektedir.

Allojeneik nakilin kür potansiyeli hem hazırlama rejiminin antilösemik etkisi hem de verici lenfositlerinin graft versus lösemi etkisine bağlıdır. Akselere faz KML hastaları TKİ ile %20-40 oranında tam sitogenetik yanıt girerler ancak yanıtın kalıcılığı uzun olmamaktadır. Bu hastalarda allo-nakil potansiyel olarak küratif bir tedavi seçeneğidir. Günümüzde akselere fazda uzun dönem remisyon %30-40 civarındadır.

Blastik fazda ise ilk amaç hastalığı kronik faza sokmak olmalıdır. Blastik fazda nakil sonuçları oldukça kötüdür. Miyeloid blast krizinde antrasiklin, sitozin arabinozid iskeletinde veya TKİ ile kombine yoğun tedaviler uygulanır. Lenfoid krizde de TKİ ile kombine vinkristin-prednizolon ya da dasatinible kombine hyperCVAD son dönemde sıkça uygulanan tedavi seçenekleridir. Yanıt sonrası nakil yapılan hastalarda uzun dönem sağkalım %20-30 civarındadır. Bu hastalarda myeloablative rejimler tercih edilmelidir.

Prognostik risk skorlarına bakıldığında nakil sonrası sağkalım için en önemlisi EBMT risk skorlama sistemidir. Yine HCT-CI indeksi de diğer önemli skorlama sistemidir. KML için Sokal ve Hasford skorları nakil sonrası sağkalımı predikte etmezler.

Nakil yapılan hastalarda tedavi başarısızlığın en önemli sebepleri nakil toksisite-leri, graft versus host hastalığı (GvHH) ve hastalık nüksüdür. Azaltılmış yoğunluklu rejimler nakile bağlı mortaliteyi azaltmıştır. Ancak hastaların %30-70'i nakil sonrası nüks olmaktadır. En önemli risk faktörleri akselere faz hastalık, azaltılmış yoğunluklu rejim kullanılması ve in vivo veya in vitro T hücre depresyonudur. Nakil sonrası 3 ayda bir BCR-ABL bakılması erken dönemde DLI veya TKI ile müdahalede bulunulması gereken hastaların seçilmesine izin verir. Nakil sonrası relaps olan hastaların hepsinde TKI ile tedavi düşünülmelidir. İmmünsüpresyonun azaltılması ve DLI (donör lenfosit infüzyonu) bu tedaviye entegre edilmelidir. Bazı merkezler DLI'a yanıt olmadığı zaman interferon alfa eklemektedir.

Nakil sonrası relaps riskini azaltmak için 3 ana yaklaşım vardır. Nakil öncesi hastalık yükünü en aza indirmek, hazırlama rejiminin antitümör aktivitesini toksisiteyi artırmadan artırmak ve nakil sonrası graft versus lösemi etkisini optimize etmek. Busulfan siklofosfamid (Bu/Cy) toksisite yönetimi ve etkinlik yönünden tercih edilen miyeloablatif rejimdir. Myeloablatif olmayan ya da azaltılmış yoğunluklu rejimlerden de busulfan-fludarabin, düşük doz TBI ile uygulanan miyeloablatif olmayan rejimler, melfalan bazlı rejimler tercih edilmektedir.

Kronik fazda miyeloablatif bir rejimle nakil yapılmış hastalarda nakil sonrası TKI kullanımının faydasının olup olmadığı netleşmemiş bir konudur. Ancak blastik fazda nakil yapılan hastalarda nakil sonrası 2 yıl boyunca kullanılması MRD pozitifliğini beklemeden başlanması yerine tercih edilebilir.

Kaynaklar

1. Craddock CF. We do still transplant CML, don't we? Hematology 2018;177-84.
2. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. Blood 2010;115:1880.
3. Baker KS, Gurney JG, Ness KK, et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood 2004;104:1898.
4. Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, et al. Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. J Clin Oncol 2010;28:1888.
5. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood and marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lancet 1998;352:1087.
6. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. Blood 2002;100:1590.
7. Giralt S, Ballen K, Rizzo D, et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:367.

Nakil Sonrası Zayıf Greft Fonksiyonu

Dr. Elif ÜNAL İNCE

Ankara Üniversitesi, Ankara

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) bir çok benign ve malign hastalık için küratif tedavi yöntemidir. Allogeneik hematopoetik kök hücre naklinde hedef alıcının hematopoietik sistemini vericinin hücreleri ile değiştirmek ve fonksiyonel bir hematopoez sağlamaktır. Verici hematopoezinin oluşması için engrafman şarttır ancak engrafman olmasına ve verici hematopoezinin kısmen sağlanmasına rağmen bazı hastalarda tam fonksiyonel hematopoez sağlanamaz. Bu durum "poor graft function" yani "zayıf greft fonksiyonu" (PGF) olarak isimlendirilir (1).

HKHT sonrasında hematopoetik toparlanmanın kullanılan kök hücre kaynağı ile ilişkili olarak 2-3 hafta içerisinde gerçekleşmesi beklenir. Myeloid toparlanma HKHT sonrası en düşük değeri takiben total nötrofil sayısının (TNS) $>500/\text{mm}^3$ olduğu 3 günün ilk günü, trombosit toparlanması son 7 günde trombosit transfüzyonu almaksızın trombosit sayısının $>20000/\text{mm}^3$ olduğu ardışık 3 günün ilk günü olarak tanımlanmaktadır. Myeloid ve trombosit toparlanmanın olmaması durumu endişe vericidir ve "greft yetmezliği" olarak adlandırılır. Greft yetmezliği ile ilgili olarak literatürde farklı tanımlamalar kullanılıyor olması nedeniyle Amerikan Transplantasyon ve Hücre Tedavi Derneği ortak dil oluşturulabilmesi için bir uzlaşma raporu hazırlamıştır. Bu rapora göre primer greft yetmezliği, hematopoetik kök hücre olarak periferik kan veya uyarılmamış kemik iliği kullanılması durumunda +30. günde, kordon kanı kullanılması durumunda ise +42. günde TNS'nin $500/\text{mm}^3$ 'e ulaşmaması ile birlikte pansitopeni olarak tanımlanmıştır (2). Sekonder greft yetmezliği ise öncesinde myeloid ve trombosit toparlanma olduktan sonra hematopetik fonksiyonda destek ihtiyacı oluşturacak düzeyde kaybın olma durumu olarak tanımlanmıştır. Hastada primer veya sekonder olarak hematopoetik yetersizlik ortaya çıkması durumunda bunun zayıf greft fonksiyonu mu yoksa greft rejeksiyonu mu olduğunun ayrımının yapılması tedavi planlanması için çok önemlidir. Bu ayrım için gerekli olan en önemli tetkik kimerizm incelemesidir. Zayıf greft fonksiyonu, EBMT-2019 kitapçığında +28 günden sonra 2 haftadan daha uzun süre iki veya üç sitopeni varlığında verici kimerizm >95 üzerinde olma durumu olarak tanımlamıştır (3). Bununla birlikte literatürde yapılan diğer çalışmalarda yapılan tanımlamalarda hastanın sitopenilerini açıklayacak başka herhangi bir nedenin (ilaçlar, enfeksiyon, greft versus host hastalığı gibi) olmaması, yapılan kemik iliği biyopsisinde hiposelüler kemik iliği izlenmesi de tanıma dahil edilmektedir. Daha önce myeloid toparlanmanın olup olmasına göre PGF primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. PGF tanımları literatürde farklılık göstermektedir ve PGF ile ilgili araştırmalar yorumlanırken tanımlamanın nasıl yapıldığına özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir.

Zayıf greft fonksiyonu allojenik HKHT sonrası %5-27 oranında bildirilmiş, sitopenisi düzelmemiş hastalarda 2 yıllık sağkalım %6 olarak düşük bulunmuştur (4). Bu nedenle zayıf greft fonksiyonu tanısının biran önce konularak tedavi edilmesi çok önemlidir.

Zayıf greft fonksiyonu gelişmesinde ileri yaş, myelotoksik ilaçlar, HLA uyumsuz nakil, akraba dışı nakil, mikofenolat mofetil kullanımı, CD34 dozunun düşük olması, anti DSA pozitifliği (haploidantik nakillerde), splenomegali (özellikle myelofibrozis hastalarında), hiperferitinemi, ABO uyumsuzluğu, CMV reaktivasyonu, GVHH risk faktörleri olarak bulunmuştur

Tablo 1. Zayıf greft fonksiyonu patofizyolojik mekanizmaları (1).

Patofizyolojik Etkiler	
Hücreyel	Düşük CD34+ hücre sayısı (HKH)
	HKHT sonrası edinilmiş intrinsik HKH disfonksiyonu
	Serbest oksijen radikalleri ile DNA hasarı
	Artmış apoptotik protein düzeyleri
	Azalmış megakaryosit ve nötrofiller
	→Azalmış VEGF, CXCL4, FGF→HKH disfonksiyonu ve azalmış mikroçevre regülasyonu
Kemik iliği mikroçevresi	Nonhematopoetik hücrelerde (Stromal hücreler) azalma ve disfonksiyon
	T regülatuar hücrelerden adenozin salımının azalması
	CXCL4/CXCL12 ekseninin bozulması
	Artmış serbest oksijen radikalleri
	Kemik iliği mikroçevre/HKH bağlantılarında bozulma
	Artmış kök hücre siklusu ve artmış yorgunluk
	Artmış IF- γ
	TPO'nun MPL reseptörünü uyarmasını azaltır
	Alloreaktiviteyi uyarır
	Mezenkimal kök hücrelerden IL6, IL1beta salımını artırır
İmmün Disfonksiyon	T regülatuar hücrelerde azalma ve Th17 hücrelerinde artış
	Sepsis, GVHH →timik disfonksiyon→T reg disfonksiyonu
	Stromal hücrelerin CMV, EBV enfeksiyonu→disfonksiyon

Tablo 2. Zayıf greft fonksiyonu tedavi seçenekleri.

Yazarlar	Tedavi	Doz	n	Cevap	Uzun süreli yaşam	Yan etkiler
Larocca ve ark (8)	CD34 (Grup C)	2.57 x 10 ⁶ /kg (Medyan)	20	%76	5 yıllık yaşam %65	NRM %20
Klyuchnikov ve ark (9)	CD34	3.4 x 10 ⁶ /kg (Medyan)	32	%81	2 yıllık yaşam %45	aGVHH %17
Stasia ve ark (10)	CD34	3.4 x 10 ⁶ /kg (Medyan)	41	%83	3 yıllık yaşam %63	aGVHH %15
Haen ve ark (11)	CD34	4.6 x 10 ⁶ /kg (Medyan)	20	%90-95	2 yıllık yaşam %53	aGVHH %5
Ghobadi ve ark (12)	CD34	3.1 x 10 ⁶ /kg (G-CSF mobilize) 10.9 x 10 ⁶ /kg (G-CSF ve plerixafor mobilize) 1 x 10 ⁶ /kg (donmuş)	26	%81	1 yıllık yaşam %65	aGVHH %23 kGVHH %31
Mainardi ve ark (13)	CD34	3.15 x 10 ⁶ /kg (Medyan)	50	%78.8	5 yıllık yaşam: %38.6	aGVHH %6
Cuadrado ve ark (14)	CD34	3.2 x 10 ⁶ /kg (Medyan)	62	%75.8	5 yıllık yaşam: %54	aGVHH %11 kGVHH %8
Lui ve ark (15)	MKH	1 x 10 ⁶ /kg (1-3 kere)	20	%85	508 gün: %45	CMV DNA viremi (10%) EBV DNA viremi (35%) EBV-ilişkili PTLD (15%) GVHH (15%)
Servais ve ark. (16)	MKH	1-2 x 10 ⁶ /kg (1 kere)	30	90 gün: %51.8 189 gün: %69.2	1 yıllık yaşam %70	Yok
Tang ve ark (17)	Eltrombopag	Başlangıç dozu: 25 mg/gün x 3 gün, sonrasında 50 mg veya 75mg	12	%83.3	1 yıllık yaşam %83.3	Yok
Fu ve ark (18)	Eltrombopag	Başlangıç dozu: 25 mg/gün sonrasında maksimum 50-100 mg'a kadar artış	15	%60.0		Yok
Marotta ve ark (19)	Eltrombopag	Başlangıç dozu: 50 mg/gün sonrasında maksimum 150 mg'a kadar artış	12	%58.3		Cilt hiperpigmentasyonu (8.3%)

(1). Primer PGF için daha çok CD34+ hücre dozu <5 x 10⁶/kg, serum ferritin düzeyinin >2000 ng/mL olması ve splenomegali bağımsız değişken olarak bulunurken, sekonder PGF için gene düşük CD34 sayısı (<2.64x10⁶/kg), EBV ve CMV reaktivasyonu risk faktörü olarak gösterilmiştir (5,6,7).

Patofizyolojik olarak PGF gelişiminde verilen hematopoetik kök hücre (HKH), alıcının kemik iliği mikroçevresi ve immün disfonksiyonun rol aldığı gösterilmiştir. Hem HKH ilişkili hem de kemik iliği mikroçevresinde yer alan non hematopoetik hücreler olan stromal hücrelerin (özellikle endotelial hücreler ve mezenkimal kök hücreler) hem sayı olarak az olması ve ayrıca varolan hücrelerin de fonksiyon kaybının değişik çalışmalarla PGF'ye etkisi gösterilmiştir. Ayrıca T regülatuar hücrelerinde sayı olarak azalmış olduğu ve ayrıca da timik disfonksiyon, interferon gama artışı gibi nedenlerle de fonksiyon kaybı, enflamatuar süreçlerle ilişkili ortaya çıkan HKH'yi baskılayan sitokinlerde PGF gelişiminde etkili bulunmuştur (1). Bu patofizyolojik mekanizmaların bazıları Tablo 1 de özetlenmiştir.

HKHT sonrasında sitopenilerin gelişmesi durumunda öncelikle altta yatan nedenler araştırılmalıdır. Greft rejeksiyonu açısından periferik kan veya kemik iliğinden gönderilerek kimerizm durumunun belirlenmesi gerekir. Verici kimerizminin <%5 olması rejeksiyon tanısı için yeterlidir ve acil planlama gerektirir. Verici kimerizminin hem myeloid hem de lenfoid hücrelerde >%95 olması ise zayıf greft fonksiyonunu düşündürür. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi hem relaps, hemofagositoz gibi diğer sitopeni nedenlerini araştırmak, hem de hiposelülerite olması durumunda zayıf greft fonksiyonunu desteklemek adına yapılmalıdır. Özellikle hasta enfeksiyonlar açısından değerlendirilmeli ve varsa enfeksiyon tedavisi planlanmalı, mümkün olduğunca kemik iliğini baskılayan ilaçların kesilmeli ve kullanımından kaçınılmalı, malign hastalıklarda relapsın, makrofaj aktivasyon sendromu ve tüketim nedeniyle sitopeniye neden olabilecek süreçlerin dışlanması (TMA, otoimmün hemolitik anemiler veya ABO uyumsuzluğu gibi) önemlidir.

Sitopeniler için G-CSF, eritropoetin, eritrosit, trombosit transfüzyonları destek olarak kullanılabilmesine rağmen geçici çözümlerdir ve PGF'nin ısrar etmesi durumunda uygun zamanda daha kalıcı etkinin beklen-

diği patofizyolojik mekanizmalara yönelik olarak tedavi seçeneklerinin kullanılması gerekebilir. En çok çalışma CD34+ hücre infüzyonu, TPO agonistleri, ve MKH infüzyonları ile bildirilmiştir. Özellikle stromal hücreler ve kemik iliği mikroçevre disfonksiyonu açısından yararı olacağı düşünülen N-Asetil sistein ve Atorvastatin, hematopoetik kök hücreye karşı ortaya çıkan proinflatuar T hücre yanıtı stromal, IFN gama gibi inflamatuvar sitokinlerin HKH üzerinde baskılayıcı etkisi ve bozulmuş timopoez ve T regülatuar hücrelerde azalma üzerine etkileri açısından da JAK inhibitörleri, interferon gamma blokajı ve T regülatuar hücre ile adaptif hücre tedaviler daha az olarak kullanılmaktadır (4). Bu tedavi seçenekleri genellikle retrospektif vaka serileri şeklinde bildirilmiştir ve henüz herhangi bir tedavinin diğerine üstünlüğü herhangi bir çalışma ile gösterilmemiştir. Bu tedavi seçenekleri ile ilgili çalışmalar ve sonuçları Tablo II'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak zayıf greft fonksiyonu allojenik HKHT sonrası ciddi bir komplikasyondur. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar kısmen ortaya konulmuş, risk faktörleri kısmen belirlenmiş ve farklı tedavi seçenekleri çalışılmış olsa da literatüre tanımların, hasta popülasyonlarının, literatüre kullanılan tedavilerin oldukça heterojen olduğu retrospektif çalışmalar hakimdir. Bu konuda hem risk faktörlerinin net olarak ortaya konulabilmesi, hem de tedavi seçenekleri arasında tercih yapılabilmesi adına prospektif çalışmalara ihtiyaç vardı. Her şekilde zayıf greft fonksiyonunun klinik olarak biran önce ayırıcı tanısının yapıp hastaya uygun tedavi yaklaşımları için girişimde bulunularak mortalite ve morbiditenin azaltılması önemlidir.

Kaynaklar

1. Prabahan AA, Koldej R, Chee L, et al. Clinical features, pathophysiology and therapy of Poor Graft Function Post Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood Adv*. 2021 Sep 7;bloodadvances.2021004537. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004537.
2. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Aljurf M, et al. Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther*. 2021 Aug;27(8):642-649
3. Carreras E, Dufour C, Mohty M et al. The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies 2019
4. Reich-Slotky R, Al-Mulla N, Hafez R, Segovia-Gomez J, Goel R, Mayer S, et al. Poor graft function after T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leukemia & Lymphoma*. 2020:1-6.
5. Sun YQ, Wang Y, Zhang XH, et al. Virus reactivation and low dose of CD34+ cell, rather than haploidentical transplantation, were associated with secondary poor graft function within the first 100 days after allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2019; 98: 1877-1883.
6. Zhao Y, Gao F, Shi J, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 1898-1907.
7. Sun YQ, He GL, Chang YJ, et al. The incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after unmanipulated haploidentical stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2015; 94:1699-1705.)
8. Larocca A, Piaggio G, Podesta M, et al. Boost of CD34+ selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91(7):935-40.
9. Klyuchnikov E, El-Cheikh J, Sputtek A, et al. CD34(+)-selected stem cell boost without further conditioning for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(3):382-6.
10. Stasia A, Ghiso A, Galaverna F, et al. CD34 selected cells for the treatment of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 1440-1443.
11. Haen SP, Schumm M, Faul C, et al. Poor graft function can be durably and safely improved by CD34+-selected stem cell boosts after allogeneic unrelated matched or mismatched hematopoietic cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141: 2241-2251.
12. Ghobadi A, Fiala MA, Ramsingh G, et al. Fresh or Cryopreserved CD34+-selected mobilized peripheral blood stem and progenitor cells for the treatment of poor graft function after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23: 1072
13. Mainardi C, Ebinger M, Enkel S, et al. CD34+ selected stem cell boosts can improve poor graft function after paediatric allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2018; 180: 90-99.
14. Cuadrado MM, Szydlo RM, Watts M, et al. Predictors of recovery following allogeneic CD34+-selected cell infusion without conditioning to correct poor graft function. *Haematologica*. 2020 Nov 1;105(11):2639-2646
15. Liu X, Wu M, Peng Y, et al. Improvement in poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation upon administration of mesenchymal stem cells from third-party donors: a pilot prospective study. *Cell Transplant* 2014; 23: 1087-1098.
16. Servais S, Baron F, Lechanteur C, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells for poor graft function after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter prospective study. *Blood* 2019; 134: 37.
17. Tang C, Chen F, Kong D, et al. Successful treatment of secondary poor graft function post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with eltrombopag. *J Hematol Oncol* 2018; 11: 103.
18. Fu H, Zhang X, Han T, et al. Eltrombopag is an effective and safe therapy for refractory thrombocytopenia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54: 1310-1318.
19. Marotta S, Marano L, Ricci P, et al. Eltrombopag for post-transplant cytopenias due to poor graft function. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54:1346-1353.

Akut Graft versus Host Hastalığında Beslenme ve Destek Tedavi

Dr. Emine ZENGİN

Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli

Akut Graft Versus Host Hastalığı (aGVHH) T-hücre aracılı bir immunolojik reaksiyondur. Yerleşen lenfoid hücreler konağın cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistemine (GİS) karşı reaksiyon verir. GİS klinik bulguları karın ağrısı-kramplar, ishal, yutma zorluğu, bulantı ve kusmadır. Bu bulgular sonuçta malabsorpsiyon, GİS mukozasına bakteriyel translokasyona, dehidratasyona, ve kilo kaybına neden olur. Yetersiz beslenmeye katkıda bulunabilecek diğer nedenler: protein kaybettiren enteropati, pankreas atrofi ve ekzokrin pankreas yetmezliğidir. aGVHH tedavisinde kullanılan glukokortikoidler, hiperglisemi, steroid kaynaklı diyabet, yağsız vücut kütlesi kaybı ve kemik sağlığında bozulmaya neden olabilir (1).

Malnütrisyonun önlenmesi veya düzeltilmesi için, hastalar modifiye diyetlere, oral beslenme desteklerine ihtiyaç duyarlar.

Beslenmenin değerlendirilmesi: Beslenme riski olan hastalar için gastroenterolog ve diyetisyenle değerlendirilmeli. Hastayı yetersiz beslenme riskine sokabilecek özellikler; yetersiz beslenme öyküsü, önemli veya kasıtsız kilo kaybı, tek başına oral diyetle tahmini kalori ihtiyacının en az %50'sini karşılayamama, oral alımı etkileyen semptomlar: mukozit, mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı, erken doyma, ağız kuruluğu, tat- koku değişikliği, önceki beslenme desteğine güvenilmemesi ve çocuk hastalar için yaşına göre ağırlığı, VKİ veya boyuna göre ağırlığı > 2 persentil azalıyor olması ya da BMI'si veya boyuna göre ağırlığı yaşa göre 5. persentilin altında olmasıdır.

Oral beslenme

Ağız yoluyla gıdaları tolere edebilen hastalar için oral diyet uygundur. Oral diyet semptomlarına ve toleransa bağlı olarak ilerletilebilir. Bu diyetle laktoz, lif ve yağ oranı düşüktür.

İştah arttırıcılar: Kalıcı anoreksisi olan yetişkin hastalar için megestrol asetat veya mirtazapin gibi bir iştah uyarıcılar ilave edilebilir. Dekametazon da iştah uyarımı için kısa süreli kullanılabilir (2). Megestrol asetat 400 mg ağızdan günde iki kez (3), Mirtazapin, yatmadan önce günlük ağızdan 15 mg (4) dozda kullanılır.

Çocuklarda iştah uyarıcılar eğer mide bulantısı, karın ağrısı ve mukozit gibi diğer alım engelleri yoksa kullanılabilir. Siproheptadin en uygun iştah uyarıcıdır. Dronabinol ve mirtazapin gibi ilaçlar da düşünülebilir, ancak bunlar tipik olarak mide bulantısı, uykusuzluk veya depresyon gibi diğer durumların olduğu durumlar için ayrılmıştır (5). Siproheptadin ≥ 2 yaşındaki hastalar için: günde iki kez bölünmüş dozda 0.25 mg/kg/gündür. Bu iştah uyarıcılar, uyuşukluk, depresyon, ödem, uykusuzluk, mide krampları, kolestatik sarılık ve hepato-toksisite gibi yan etkilere neden olabilir.

Enteral Beslenme

Fonksiyonel GİS yolu olan ancak kilo/yağsız vücut kütlesini korumak için ağızdan yeterli beslenmeyi alamayan hastalar için enteral beslenme (EB) idealdir (6). aGVHH'nın şiddetine dayalı

olarak aşamalı EB'nin semptomları iyileştirildiği görülmüştür (7). Oral yolla beslenme, bağırsak bütünlüğünün korunması için sürdürülmelidir. EB, GİS yolunun korunması ve enfeksiyona karşı koruma sağlayan bağırsakla ilişkili lenfoid dokunun bakımı ile ilişkilidir. EB ile Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi diğer inflamatuvar hastalıkların yönetimi ve tedavisi için belirgin avantajlar göstermiştir. Bu nedenle, en azından trofik besleme olarak bile GVHH'nda EB'nin rolü vardır (7).

Parenteral beslenme

Parenteral beslenme (PB), daha az kilo kaybı ve vücut yağı kaybı sağlar (6). PB'nin dezavantajları hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hacim yüklenmesi, kateterle ilgili komplikasyonlar (örn. enfeksiyonlar) ve mukozal değişikliklerdir (8). Bunları azaltmak için ve beslenme durumunu en uygun şekilde sağlayıp malnütrisyon ve şiddetli kilo kaybını önlemek için hem PB hem de EB yerine göre kullanılmalıdır. Küçük miktarlarda EB, PB ile ilişkili enfeksiyon oranlarının ve hepatik komplikasyonların azaltılmasına da yardımcı olur.

Yetişkin hastalarda yetersiz oral alımı ve belirgin emilim bozukluğu olan hastalarda parenteral beslenmenin düşünülmesi gerekir (6). TPN ne zaman başlanmalı? 7-14 gün boyunca yeterli besini alamayan hastalar, ishal ≥ 500 mL/gün (\geq Evre 1 Alt GİS GVHH) olan hastalar, 7 gün içinde herhangi bir iyileşme belirtisi olmaksızın beslenme tükenmesi belirtileri gösteren hastalar, daha başlangıçta şiddetli ve yetersiz beslenme (>%5 kilo kaybı), oral diyete tahammül edemeyen veya 3 gün boyunca beslenme gereksinimlerinin %60-70'ini karşılayamayan hastalar TPN için adaydır.

Akut GVHH hastası için PB başlatırken, diyetisyen ve hekim hastanın gastrointestinal kayıplarını, asit-baz durumunu ve kortikosteroid dozunu değerlendirmelidir. Akut GİS GVHH'da bazı hastalarda çok büyük miktarlarda ishal (örn., günde >5 litre) olabileceği göz önüne alındığında, bu hastalar sıklıkla PB'de %0.9 sodyum klorüre eşdeğer sodyuma ihtiyaç duyacaktır. Ancak klorür yerine asetat tuzu olarak eklenir. PB'nin kayıpları telafi etmek için gereken sıvı gereksinimlerini karşılamayacağını hatırlamak önemlidir. Çoğu GVHH hastası yüksek doz kortikosteroid alacak ve PB'de insülin gerektirecektir. PB başlamadan önce hasta

hiperglisemik ise, PB'ye 0.15-0.2 ünite insülin/gram dekstroz dozu eklenmelidir.

aGVHH hastaları için kalori gereksinimleri genellikle daha yüksektir ve 30-40 kcal/kg arasındadır. GİS GVHH'lı hastaların dışkılarında sıklıkla büyük protein kayıpları olduğundan, protein gereksinimleri de genellikle daha yüksektir. Hastalar PB'de 1.5 ila 2 g protein/kg'a ihtiyaç duyacaktır. Protein ve elektrolitlerin yanı sıra hastalar dışkılarında çinko da kaybederler, bu nedenle PB'de günde 5-15 mg çinko takviyesi yapmak gelenekseldir.

Hastanın GİS semptomları düzeldiğinde (yani, inatçı kusma yok, dışkı çıkışı en az 2 ardışık gün boyunca <500 mL/gün) ve hasta oral diyeti tolere edebiliyorsa veya EB günlük en az kalori ihtiyacının %50'sini karşılıyorsa parenteral beslenme kesilebilir (9).

Çocuk hastalarda ciddi GİS disfonksiyonu varsa veya tek başına EB ile beslenme gereksinimlerini karşılayamıyorsa, PB'ye geçilmelidir (6).

GİS GVHH şiddetine göre basamaklı beslenme:

Faz-1: Abdominal kramplar, >1 lt/gün ishal, bulantı ve kusma. OB kesilmeli TPN başlanmalı. Diyette kalori: 35 kkal/kg başlanmalı, yağ bu kalorinin %20-30 olmalı, protein 1,9 gr/kg ile başlanıp giderek arttırılır ve vitaminler (yağda ve suda eriyen) eklenmeli.

Faz-2: İshal azalmış, gayta forme, kramplar azalmış ve kusma yok. Diyet: TPN devam, şekersiz sıvı diyet eklenir. Faz-3'e geçmek için bu diyet 3-5 gün devam edilir. Tolere edemezse miktarı azaltılarak devam edilir.

Faz-3: Gayta normal-forme, kusma yok yada ishal azalmış ve faz-2 tolere edilmiş. Diyet: TPN devam, solid beslenmeye geçilir. Yine de oral yağ alımı kısıtlı (20 g/gün), laktozsuz ve eriyemeyen fiber az olmalı. Gastrik irritanlar olmamalı (kahve, çay, baharat, laktoz, yağ...), eriyebilen fiber (ekmek, patates, makarna, yağsız tavuk) eklenmeli. Tolere ederse 3-5 gün sonra faz-4'e geçilir.

Faz-4: Gayta forme, kramplar minimal, besin ihtiyacının %50'sinden fazlasını oralden alabiliyor. Diyet: TPN azaltılır, oral alım arttırılır. Daha çok protein ve yağ eklenir.

Faz-5: Kramp yok, gayta normal kıvamda, transit zamanı normal. Diyet: TPN kesilir normal diyete geçilir.

Vitamin ve mineral destekleri

Yetişkin GVHH hastalarında en sık D vitamini, B12 vitamini, çinko ve magnezyum eksikliği görülür. Bir hasta beslenme desteği almıyorsa ve böbrek fonksiyonu bozuk değilse, günlük bir multivitamin mineral başlanmalı. Ayrıca serum elektrolitleri izlenmeli ve düşürkse (yani magnezyum, potasyum ve fosfat) eklenmelidir. Kalsiyum (toplam ve iyonize) ve D vitamini normal olan hastalar için günlük 1200 mg kalsiyum ve 1000 IU kolekalsiferol (D3 vitamini) eklenmeli. Serum D vitamini düzeyi düşük olan hastalarda, normal 25-hidroksivitamin D elde etmek için en az 8 hafta boyunca haftada bir kez ergokalsiferol (D2 vitamini) 50.000 IU 30 ng/mL'den yüksek düzeyde verilmesi önerilir. Bu seviyeye ulaşıldığında, günlük 1500-2000 IU kolekalsiferol (D3 vitamini) idame dozu başlatılmalıdır (10).

Çocuk hastalar da vitamin ve mineral eksiklikleri açısından risk altındadır. Hasta beslenme desteği almıyorsa, günlük bir multivitamin başlatılmalı. GVHH'lı hastalarda ek D vitamini desteği gerekebilir, bu nedenle D vitamini seviyesi kontrol edilmelidir. D-vitamini başlangıç dozları: Bebeklere (0-1 yaş): 400 IU, Çocuklara (>1 yaş): 600 IU. Günlük idame verilen cevaba göre artırılabilir. Bir hasta uzun bir süre kortikosteroid kullanacaksa, hastaya en az 800 IU D (11) vitamini verilmeli ve yeterli kalsiyum alımı olduğundan emin olunmalı. Steroid kullanırken kalsiyum gereksinimleri: 0-6 ay: 400 mg, 6-12 ay: 600 mg, 1-3 yaş: 800 mg, 4-8 yaş: 1200 mg ve 9-18 yaş: 1500 mg.

Psikososyal sorunlar

HKHN hastalarıyla uğraşanların, nakilden sonraki ilk altı ayda hastalarının psikososyal ihtiyaçlarının ve sıkıntı düzeylerinin farkında olmaları özellikle önemlidir. Pediyatrik hastalar için yapılmış çalışmada, nakil sonrası ilk altı aylık dönemin düşük yaşam kalitesi için bir risk faktörü olduğunu görülmüş (12). Erişkinlerde, nakilden altı ay sonra aGVHD'si olan hastaların yaşam kalitesinde, diğerlerine kıyasla bir düşüş olmuş (13). Artan aGVHH riski, ayrıca nakil öncesi depresyonla ilişkilendirilmiştir ve nakil sonrası depresyon, artan ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir (14). Ulusal Kapsamlı Kanseri Araştırma (NCCN), kanser hastalarının %10'dan azının yeterli psiko-onkolojik destek aldığını tahmin etmektedir (15). Bu nedenle, çalışanların HKHN hastalarının sıkıntı düzey-

lerinin farkında olmaları ve aşağıdakileri dikkate almaları önerilir. Sistemik tedavi gerektirecek yeni bir aGVHH teşhisi konan veya 28 günde tedaviye tam veya kısmi yanıt alamama nedeniyle "yüksek riskli" kabul edilen hastalar psikososyal destek için değerlendirilmeli. Depresyon, intihar düşüncesi, duygusal kaygılar, tedavi kararlarında bocalama veya kararlara uymama, aile sorunları, yorgunluk, ağrı ve/veya uyku bozukluğu olan hastalar psikiyatrik değerlendirilmeye alınmalı.

Güneş ışıklarından korunma

Etnik köken ve cilt rengi ne olursa olsun HKHN hastalarının GVH'na neden olma veya tetikleme potansiyeli nedeniyle kendilerini güneşe maruz kalmaktan korumaları gerekir (16). Nakil sonrası akut veya kronik GVHH riski göz önüne alındığında süresiz olarak önlemler alınmalıdır. Hastalara ve ebeveynlere, ultraviyole (UV) radyasyonun zirve yaptığı gün boyunca (saat:10:00 - 15:00) dış mekan aktivitelerini sınırlamak ve güneş ışığına maruz kalmayı sınırlamak gibi genel güneş güvenliği önerilerine uymaları tavsiye edilmelidir. Hastalara ayrıca dışarıdayken uzun kollu gömlek, güneş gözlüğü, geniş kenarlı şapka gibi güneşten koruyucu giysiler giymeleri tavsiye edilir (16).

Hastalar güneş koruyucu krem veya spreylere kullanmalıdır. Çocuklar ve yetişkinler için, güneşe maruz kalan cilde Güneş koruma faktörü ≥ 30 ile para-aminobenzoik asit içermeyen geniş spektrumlu güneş kremi, dışarı çıkmadan 15 dakika önce ve özellikle yoğun terleme veya yüzmeden sonra 2 saatte bir tekrar uygulanmalıdır (16). Kar, güneş ışığını yansıttığından uzun araba yolculuklarında ve şemsiye altında otururken, soğuk havalarda da güneşe maruz kalma uyarılarına uyulmalıdır (17).

Egzersiz ve fizik tedaviye yönlendirme

aGVHH hastaları için egzersizin faydası, kemik sağlığını korumak ve dayanıklılık oluşturmakla birlikte, aynı zamanda ruh halini, kansere bağlı yorgunluk da dahil olmak üzere sağlıkla ilgili yaşam kalitesini iyileştirmeye ve stresi hafifletmeye yardımcı olabilir (17). Bir meta-analizde (18), fizik tedavinin nakilden önce veya hemen sonra başlatılmasının etkili olduğu görülmüş ve klinisyenlere hastaları egzersiz yapmaya teşvik etmeleri önerilmiştir. Çocuklar ve ergenler için haftada en az 3 gün kemik güçlendirici aktivite ile birlikte günlük 60 dakika veya daha fazla fiziksel aktivite, yetişkinler için haftada 150 dakika orta yoğunlukta egzersiz önerilmiştir.

Egzersiz kapasiteleri ve fiziksel işlevleri sınırlı aGVHH hastaları için Fizik Tedaviye yönlendirme kriterleri: Steroid kaynaklı miyopati ve zayıflık, GVHH nedeniyle hareketlilik/düşük hareket aralığı, Nöropati yönetimi, Graft versus host hastalığına bağlı ödem yönetimi, Denge rehabilitasyonu (kemoterapi kaynaklı nöropati, zayıf dengeye neden olur)

Kaynaklar

1. Pronsky ZM, Crowe JP. Food Medication Interactions. 17 ed. Birchrunville, PA: Food-Medication Interactions; 2012.
2. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(10):3299-3306.
3. Yeh SS, Wu SY, Lee TP, et al. Improvement in quality-of-life measures and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate oral suspension in geriatric cachexia: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(5):485-492.
4. Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, Rodin G, Zimmermann C. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *The American journal of hospice & palliative care*. 2010;27(2):106-110.
5. Couluris M, Mayer JL, Freyer DR, Sandler E, Xu P, Krischer JP. The effect of cyproheptadine hydrochloride (peractin) and megestrol acetate (megace) on weight in children with cancer/treatment-related cachexia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2008;30(11):791-797

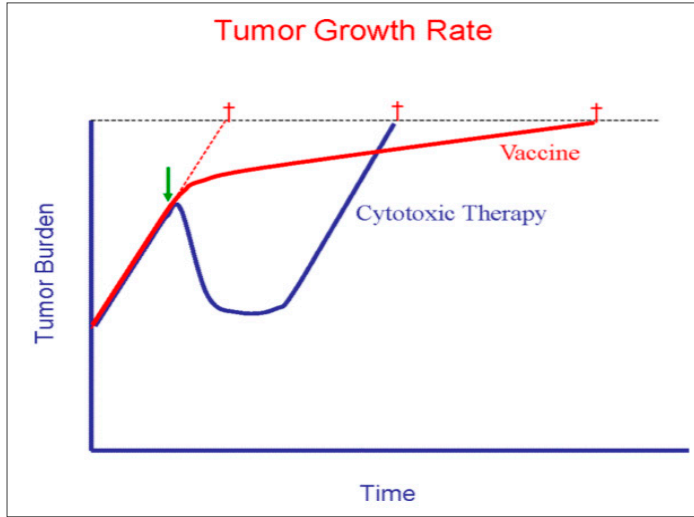
6. Koc N, Gunduz M, Azik MF, et al. Stepwise diet management in pediatric gastrointestinal graft versus host disease. *The Turkish journal of pediatrics*. 2016;58(2):145-151.
7. Mosby TT, Gibbons K. Nutrition Care of Children During and After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. In: PNPG Building Block for Life. Vol 36. Cleveland, OH: Academy of Nutrition and Dietetics; 2013:11-17.
8. Cetin T, Arpacı F, Dere Y, et al. Total parenteral nutrition delays platelet engraftment in patients who undergo autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2002;18(7-8):599-603.
9. Acute graft versus host disease-adult/pediatric-inpatient/ambulatory consensus care guideline. CCKM @uwhealth.org
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1911-1930.
11. Group CSO. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers, Version 4.0. In: Monrovia, CA: Children's Oncology Group; 2013.
12. Tremolada M, Bonichini S, Pillon M, Messina C, Carli M. Quality of life and psychosocial sequelae in children undergoing hematopoietic stem-cell transplantation: a review. *Pediatric transplantation*. 2009;13(8):955-970.
13. Baker KS, Fraser CJ. Quality of life and recovery after graft-versus-host disease. *Best practice & research Clinical haematology*. 2008;21(2):333-341.
14. El-Jawahri A, Chen Y-B, Brazauskas R, et al. Impact of pre-transplant depression on outcomes of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 2017:n/a-n/a.
15. Hefner J, Kapp M, Drebingner K, et al. High prevalence of distress in patients after allogeneic hematopoietic SCT: fear of progression is associated with a younger age. *Bone marrow transplantation*. 2014;49(4):581-584.
16. Julian E, Palestro AM, Thomas JA. Pediatric Sunscreen and Sun Safety Guidelines. *Clinical pediatrics*. 2015;54(12):1133-1140.
17. Woods AM. Daily Routines and Guidelines: Driving, Infection Isolation, Masks, Food/Diet, Activities, Exercise, Pets, Sun Exposures, and Others. In: *Blood and Marrow Transplantation Long-Term Management*. John Wiley & Sons, Ltd; 2013:332-339.
18. van Haren IE, Timmerman H, Potting CM, Blijlevens NM, Staal JB, Nijhuis-van der Sanden MW. Physical exercise for patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Physical therapy*. 2013;93(4):514-528.

Laboratuardan, Kliniğe CAR-T Hücreler

Dr. Ercüment OVALI

Acıbadem Labcell, İstanbul

Bilimsel kayıtlar immünoterapinin geçmişinin 18. yüzyıla kadar uzandığını göstermektedir. Ancak kanser immünoterapisinde yüzyıllara uzanan bir bu süreçte özellikle 1970-90'lı yıllar çok önemlidir. Bu dönemde dendritik hücrelerin (DC) tanımlandığı, takiben tabii öldürücü hücrelerin (NK), T lenfositlerin aktive edilerek (LAK-lenfokinle stimüle killer cell) daha sonrada DC'lerin kanser immünoterapisinde kullanılmaya başlandığı görülecektir. Yüz yıllar süren bu çabada uzun süre immünoterapi çalışmaları istenileni vermemiş hatta hayal kırıklığına neden olmuştur. Ancak 2000'li yıllara gelindiğinde özellikle kanser çalışmalarında yapılan geriye dönük analizler, bir geçeği açığa çıkartmıştı: O güne kadar yapılan immünoterapi çalışmalarının erken dönemde sonuçlarının bozuk çıkması birçok çalışmanın erken sonlanmasına neden olmuştu çünkü ilerlemesiz sağ kalımları (PFS) kemoterapiye göre daha kötüydü. Ancak 2000'li yıllardan sonra yapılan geriye dönük analizler vakaların toplam sağ kalımları (OS) kemoterapi kollarından daha iyi olduğunu gösteriyordu. İşte bu bulgu immünoterapinin yalancı progresyon denen (pseudo progresyon-PP) bir tablo ile erken dönemde PFS'yi bozuyor olmasından kaynaklandığını gösteriyordu. Aslında PP tümör dokusunun immün hücrelerle invazyonu sonrasında oluşan bir inflamasyon reaksiyonuydu ve bu durum hastanın OS'sini olumlu etkiliyordu (1).



Resim 1.

Klasik kemo-radyoterapi tümör kitlesinde hızlı bir azalma sağladıktan bir süre sonra tümör relapsı ile tekrar büyürken, Aşılarla yapılan immünoterapi çalışmalarında önce hızlı bir tümör artışını takiben (yalancı progresyon) tümör büyüme hızını kontrol altında tutarak sağ kalımda kemo-radyoterapiye göre sağ kalım avantajı yarattığı gözlemlendi (1).

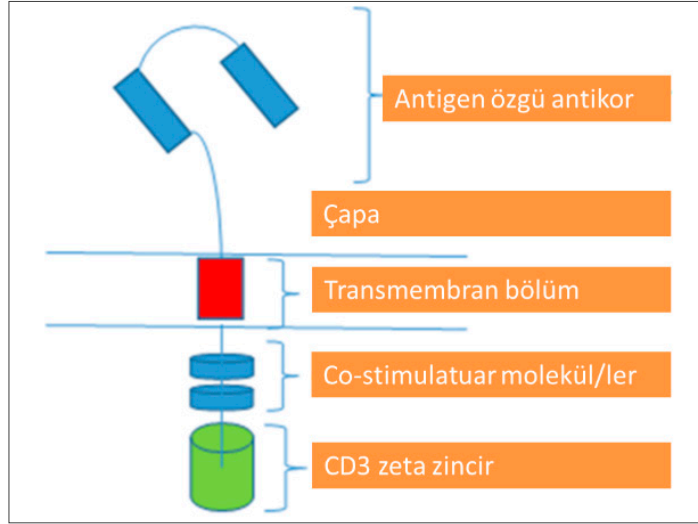
Ancak 2000'li yılların başında allojenik kök hücre nakli haricindeki tüm immünoterapi yöntemleri ile kürden söz etmek mümkün değildi. Peki allojenik kök hücre nakli ile özellikle hematolojik kanserlerde kür söz konusu iken; olog nakil dahil hücrel immünoterapiler neden sadece sağ kalım avantajı veriyordu? Bu sorunun cevabı aslında timik eğitimde gizliydi. Çünkü timik eğitim esnasında yüksek self reaktif hücreler timusta yok edilirken, düşük self reaktivite gösteren hücreler dolaşımda kalabiliyor veya yüksek self reaktivite gösteren T hücreler T-reg'lere (reguluar T lenfositlere) çevrilmektedir. İşte bu durum olog hücrel immünoterapinin düşük self reaktivite nedeniyle tümör kontrolü sağlarken neden kür şansı

veremediğini izah eder nitelikte bir durumdur. Allojenik kök hücre naklinde ise yeni bedenlerindeki allojenik T lenfositler, yüksek self reaktivite yetenekleri ile kanser tedavisinin küre sonuçlanmasına neden olmaktadır. İşte bu bulgu bilim adamlarını yüksek self reaktiviteye sahip-tümör spesifik T lenfosit üretilmesi gerekliliğine yöneltmiştir. 1987'de Kuwana ve arkadaşları bu amaçla bir ucu hedefe yönelik antikor içeren T hücre reseptörünü tanımladılar (2).

CAR-T hücre dizaynı: CAR-T hücrelerin temelde 3 temel bölgeden oluşur (Resim 2): Hücre dışı bölüm, hücre membran kısmı ve hücre içi kısım. Hücre dışı kısım iki parçadan oluşmaktadır; birinci kısmı bir antijene spesifik antikora ait tek zincir değişken fragmanı (ScFv) oluşturur. Bu CAR tiplerine göre tek bir antijene spesifik olabileceği gibi; 2 ayrı antijene spesifik de olabilir (Tandem- peş peşe 2 ScFv içeren) yada bir CAR-T cell üzerinde 3 ayrı CAR reseptörü olabilmektedir (multi CAR). CAR'ın hücre dışı ikinci kısmını ise çapa (hinge) kısmı oluşturur. Bu kısmın kısa olması istenen bir özelliktir çapa proteinin uzun olması spontan reseptör salınımına neden olarak T hücrenin yorulmasına (exhaust) neden olabildiği gösterilmiştir.

CAR'ın ikinci kısmı transmembran yani hücre zarı içinde yer alan kısmıdır. Bu bölgedeki değişikliklerin CAR fonksiyonunda çok fazla önemi bulunmamaktadır. CAR'ın üçüncü kısmı olan hücre içi kısım ise hücre dışı kadar önemli bölümdür. Bu kısımda iki ana yapı yer almaktadır. Co-stimülatuar reseptör/ler ve CD3 zeta zinciri (Resim 2). En sık kullanılan co-stimülatuar reseptörler 4-1BB(CD137), CD28, OX40(CD134) olduğu görülmektedir (3). 2. Jenerasyonda tek co-stimülatuar reseptör kullanılırken 3. Jenerasyon CAR'da iki co-stimülatuar reseptör mevcuttur. Ancak 3. jenerasyon CAR-T hücreleri çift kositimülasyon nedeniyle kolaylıkla exhaust olmaları nedeniyle ilk klinik verileri beklendiği gibi olmamıştır. Araştırmacılar daha etkin CAR hücreleri yaratabilmek için bu noktada 2. Jenerasyon CAR hücrelerine sitokin, proinflatuar ligant sekrete eden yeni genler sokarak 4. Jenerasyon CAR modellerini yapmışlardır (TRUCKS - T cells redirected for universal cytokine mediated killing).

CAR-T hücre yapımında gen aktarım sistemleri: Gen aktarım çalışmalarında Sleeping Beauty transpozon sistemi, m-RNA transferleri, adenovirüsler, adeno ile ilişkili virüs sistemi (AAV), retrovirüsler veya lentivirüsler ile gen aktarımı yapılmaktadır. Ancak CAR çalışmalarında retrovirüsler, lentivirüsler, Sleeping Beauty transpozon kullanılan gen aktarım yöntemleridir. Mevcut çalışmalara bakıldığında da CAR üretiminde en fazla lentivirüslerin kullanıldığı görülecektir.



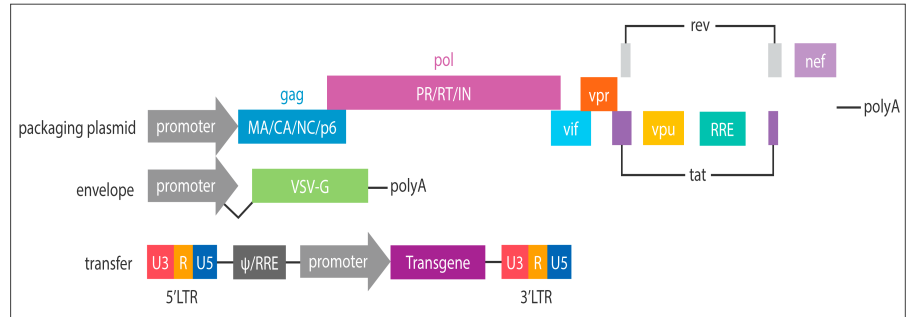
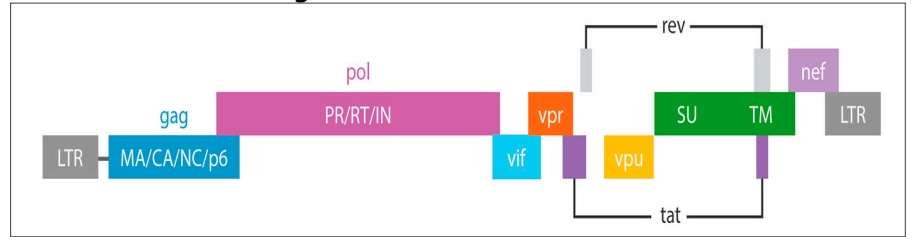
Resim 2.

CAR-T hücreleri taşıdıkları co-stimülatuar (yardımcı uyarıcı) molekül miktarına göre sınıflandırılırlar. 1. jenerasyon (co-stimülatuar molekül içermezler), 2. Jenerasyon 1 co-stimülatuar molekül içerirler, 3. Jenerasyon CAR-T hücreleri ise 2 ayrı co-stimülatuar molekül taşırlar.

virüs üretimi söz konusudur. 2. jenerasyon lentivirüsler emniyetli bir tercih olup; çok fazla miktarda üretilebilirken, 3. jenerasyon virüsler çok daha emniyetli bir seçenektir. Ancak üretim miktarları 2. jenerasyona göre biraz daha az olmaktadır. Resim 3 de standart bir lentivirüs ile 2. ve 3. jenerasyon lentivirüs üretimindeki farklar özetlenmektedir.

Resim 3. 1, 2 ve 3. jenerasyon lentivirüs üretimi (kaynak 4'den modifiye edilerek alınmıştır). Lentivirüs üretimi gerekli genetik materyali taşıyan plazmidlerin bir paketleyici hücrede (HEK293T) bir araya getirilmesi ile oluşmaktadır.

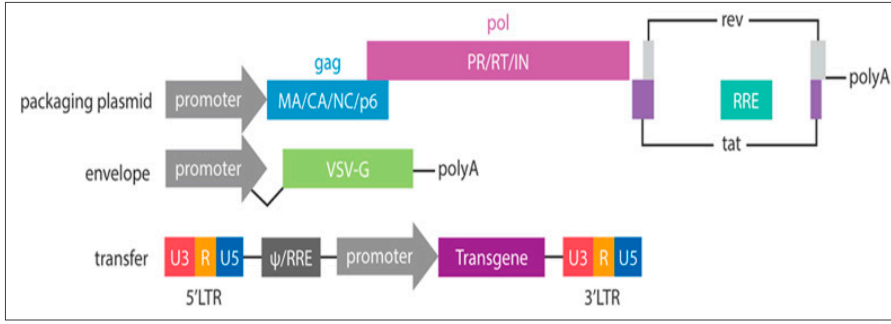
Klasik HIV-1 lenti virüs genomu



1. Jenerasyon lenti virüs: 1. jenerasyon virüs sentezi Virüs oluşturacak asıl viral genom orijinal HIV-1 virüsünün membran /yüzey gliko proteinleri silinerek yapılmış HIV-1 genomunu taşıyan plazmid tarafından sağlanır. Yeni viral zarfı/membranı yapmak üzere veziküler stomatit virüsüne (VSV-G) ait zarf proteinleri taşıyan 2. bir plazmid (amaç, yeni membran proteinleri ile virüsün hemen her tür hücreye girmesi sağlamaktır) ve CAR konstraktını taşıyan 3. bir plazmid HEK 293T hücrelerinde birleştirilerek yapılır.

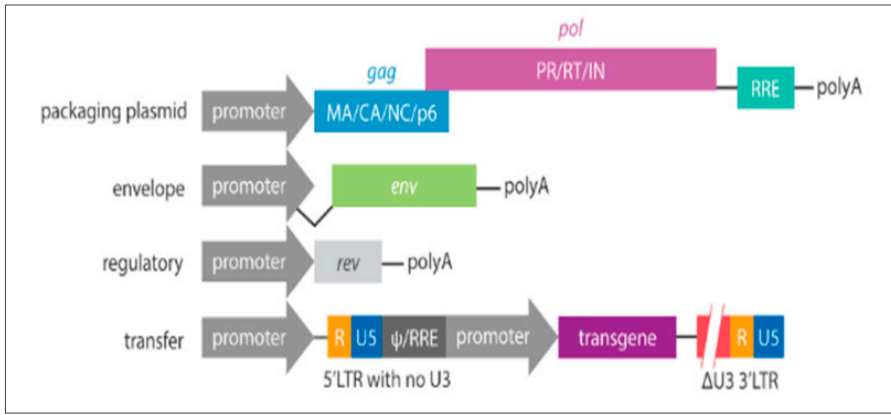
virüs üretimi söz konusudur. 2. jenerasyon lentivirüsler emniyetli bir tercih olup; çok fazla miktarda üretilebilirken, 3. jenerasyon virüsler çok daha emniyetli bir seçenektir. Ancak üretim miktarları 2. jenerasyona göre biraz daha az olmaktadır. Resim 3 de standart bir lentivirüs ile 2. ve 3. jenerasyon lentivirüs üretimindeki farklar özetlenmektedir.

virüs üretimi söz konusudur. 2. jenerasyon lentivirüsler emniyetli bir tercih olup; çok fazla miktarda üretilebilirken, 3. jenerasyon virüsler çok daha emniyetli bir seçenektir. Ancak üretim miktarları 2. jenerasyona göre biraz daha az olmaktadır. Resim 3 de standart bir lentivirüs ile 2. ve 3. jenerasyon lentivirüs üretimindeki farklar özetlenmektedir.



2. jenerasyon lentivirus: Bu jenerasyonda viral genomun sürekli kopyalanmasını sağ-

layan vif/vpr/ vpu/nef gibi genler silinerek lentivirüs daha güvenli hale getirilmiştir.

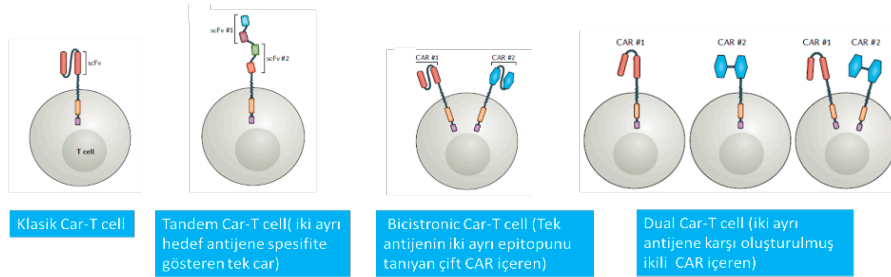


3. jenerasyon lentivirüs: 2. Jenerasyon virustan farklı olarak paketleyici plazmiddeki viral genomdan rev ve tat genleri çıkartılarak viral replikasyon güvenliği artırılmıştır. Ama bu durumda lenti virusun oluşabilmesi için rev genini içeren regülatuar plazmid

4. bir plazmid olarak kullanılmaktadır. Jenerasyonun bir diğer özelliği de 3' LTR bölgesinden 800 bazlık bir kısım kesilerek bu bölgenin genomda promotor olarak çalışmasının önüne geçilmiştir. Bu tip vektörlere self-inaktivating (SIN) vektör denmektedir.

CAR-T hücrelerinin Hedefleri: CAR-T hücreleri hedeflenirken membranda eksprese olan tümör spesifik antijenler kullanılmaktadır. Bu noktada CAR-T hücrelerinin intra sellüler antijenleri hedefleyememesi hedef

antijen listesinin daralmasına neden olmakta ancak hedefine ulaşmak için HLA sunumu gerektirmediği içinde çok etkin olabilmektedir. Dizayn edilen CAR hücreleri birden fazla antijeni hedefleyebilmektedirler (Resim 5).



Resim-5. (kaynak 6 dan modifiye edilmiştir) Birden fazla hedefe yönelik CAR-T modeli etkinliği artırmak için kullanılmaktadır.

Ancak aynı anda hedeflenen antijen miktarı arttıkça CAR-T hücrelerin CRS ve nörotoksite oranları da artmaktadır. Yine bir CAR üzerinde birden fazla CAR reseptörünün var olması CAR-T hücre exhaustuna/ yorgunluğuna neden olabilmekte; bu da

klirik sonuçlarda istenilmeyen bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle iki ayrı antijeni hedefleyen 2 ayrı CAR klonunun kullanılmasının (Dual CAR-T) daha etkin olabileceği düşünülmektedir (6).

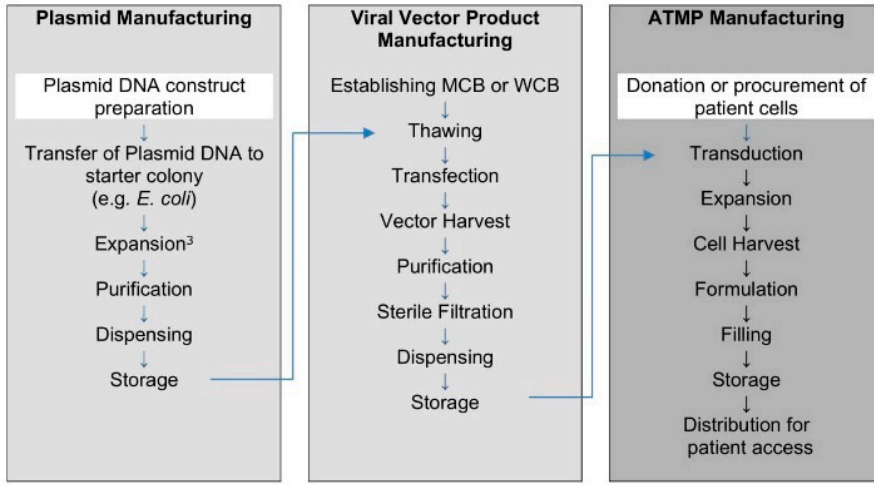
Tümör Hücrelerinin CAR-T hücrelerinden kaçış mekanizmaları: Bu gün yapılan klinik çalışmalar CAR-T hücre tedavisinin başarısızlığı altında 3 temel olgunun olduğunu göstermektedir. Birincisi hedef antijenin kaybolmasıdır ki, CD19 CAR-T hücre tedavilerinde altta yatan başarısızlık nedenlerinin %40'ını oluşturmaktadır. Bu nedenle çift vuruşlu CAR-T uygulaması bu sorunu çözmek için iyi bir yöntem olabilir. M. myelomada da hedeflenen BCMA antijenin genellikle kalıcı olmayan kayıpları yine başarısızlık nedenleri arasındadır. Özellikle geçici BCMA antijen kaybın gamma sekretaz üzerinde olması BCMA solübl formlarının CAR-T hücrelere hedefe varamadan nötralize olmasına da neden olabilmektedir (6). Bu nedenle gamma sekretaz inhibitörlerinin kullanılması ve/veya çift vuruşlu CAR-T hücrelerinin kullanılması bu sorunda bir çözüm olabilir. CAR-T hücrelerinin başarısızlığı altındaki ikinci nedense T hücre yorgunluğudur. T hücre yorgunluğuna neden olan birkaç faktör söz konusudur.

A. Ürün bazlı nedenler: Bu temelde iki nedenden kaynaklanır: Birincisi CAR konstraktının yapısı burada önemli rol oynarken, ikinci neden ise infüze edilecek üründeki efektör CAR-T hücrelerin yoğunlukta olmasıdır; çünkü en kolay yorulan fenotip bu tiptir.

B. İmmün çevre kökenli nedenler: PD-L1 LAG3, TIM3 gibi inhibitör ligandlar tümör dokusundan fazlaca salgılanmaktadır. Ayrıca monosit-myeloid kökenli supressör hücreler veya tümör çevresinde bulunan mezenkimal kök hücreler CAR-T hücrelerinin öldürme yeteneklerini bozabilmektedirler.

CAR-T Üretimi: Bugün dünyada 2 tür CAR-T hücre üretimi söz konusudur. İlaç endüstrisinin gerçekleştirdiği CAR-T hücre üretimi ve akademik CAR-T hücre üretimi. Özellikle daha kolay ve hızlı ulaşılabilirlik, fiyatlarının daha düşük olması nedeniyle enstitüler/hastane veya üniversiteler o ülkenin ihtiyacı olan CAR-T hücreleri yine GMP koşullarında hasta başı üretim şeklinde yapmaktadırlar. Akademik üretimin dünyada 2 örneği vardır: Biri İspanyadaki ARI001 ve ülkemizdeki ISIKOK-19. Car üretiminde iki temel basamak vardır: CAR konstraktını taşıyacak olan virüslerin plazmidlerden üretilmesi ve hastaya ait T hücrelerinin CAR-T hücrelerine çevrilmesi. Özellikle akademik CAR-T üretimin sağladığı başarıdan sonra EMA plazmid üretimi ve plazmidlerden virüs üretiminin GMP ilkelerine bağlı kalınarak üretilmesini yeterli görürken; T hücrelerden CAR-T üretim basamağında üretimin kesin GMP grade olmasını istemektedir. Resim 7 de bu basamaklar özetlenmiştir.

Figure 3: Autologous CAR-T cell therapy ATMP manufacturing



The principles of GMP should be applied where shown in light grey in the above table and figures. Full GMP for ATMPs applies to the areas shown in dark grey.

Resim-7. EMA /246400/2021 direktifinde CAR-T üretim süreçlerinde ATMP (İleri tıbbi tedavi ürünü) standardında üretimin T hücreden Car-t hücre üretiminde tam GMP'yi zorunlu kıldığını ancak plazmid ve virüs üretiminde GMP ilkelerinin uygulanmasının yeterli olacağını belirtmektedir

Kaynaklar

1. Bilusic, Marijo, and James L. Gulley. "Endpoints, patient selection, and biomarkers in the design of clinical trials for cancer vaccines." *Cancer Immunology, Immunotherapy* 61.1 (2012): 109-117.
2. Kuwana Y, Asakura Y, Utsunomiya N, Nakanishi M, Arata Y, Itoh S, et al. Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987;149(3):960-8.
3. Kröger, Nicolaus, et al. "The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook." (2022): 237.
4. Vannucci, Laura, et al. "Viral vectors: a look back and ahead on gene transfer technology." *New Microbiol* 36.1 (2013): 1-22.
5. https://old.abmgood.com/marketing/knowledge_base/The_Lentivirus_System.php
6. Mikkilineni, Lekha, and James N. Kochenderfer. "CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma." *Nature Reviews Clinical Oncology* 18.2 (2021): 71-84.6
7. EMA/246400/2021. Questions and answers on the principles of GMP for the manufacturing of starting materials of biological origin used to transfer genetic material for the manufacturing of ATMPs

Akut Graft Versus Host Hastalığı: Riske Dayalı Yaklaşım

Dr. Eren GÜNDÜZ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir

Akut graft versus host hastalığı (aGVHH) hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonrası morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Standart başlangıç tedavisi olan kortikosteroidler hastaların yaklaşık yarısında etkili olmaktadır. Bu nedenle başlangıç tedavisine yanıtız olacak ve daha etkili alternatif başlangıç tedavisi gerektiren hastaların tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca aGVHH'de standart tedavi olarak yüksek doz kortikosteroidleri kullanmak bireysel faktörleri göz önünde bulundurmadığından tedavi yetersiz ya da fazla olabilir. Tüm çabalara rağmen etkili aGVHH tedavisinde büyük bir gelişme kaydedilememesinin nedeni tüm hastaların risk faktörlerinden bağımsız aynı şekilde tedavi edilmesi olabilir.

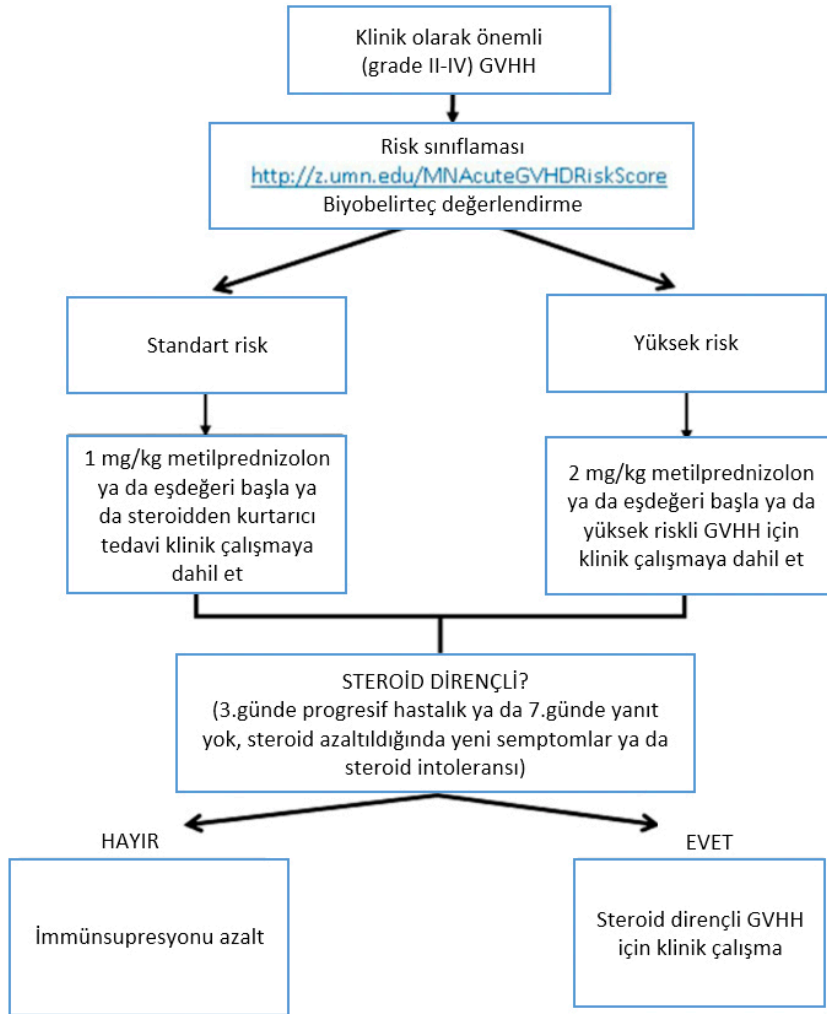
İlk analizlerde yüksek riskli hastalar başlangıçtaki klinik evre ve derece ile tanımlanmakta iken son dönemde serum biyobelirteçleri kullanılmaya başlanmıştır. Riske dayalı değerlendirme klinik şiddet bazlı ve biyobelirteç bazlı yapılabilir. Klinik şiddet bazlı risk değerlendirmede en sık MAGIC kriterleri ve Minnesota skoru kullanılır. Biyobelirteç bazlı risk değerlendirmede en sık kullanılan MAP (MAGIC algoritmine dayalı olasılık) skorudur. Akut GVHH'de kullanılan biyobelirteçler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Akut GVHH'de Kullanılan Biyobelirteçler

Plazma biyobelirteçleri	Hücrel biyobelirteçler	Mikrobiyata
Sistemik biyobelirteçler <ul style="list-style-type: none">IL-2Rα, TNFR-1, IL-8, HGFIL-6ST2AREG/EGF oranı	<ul style="list-style-type: none">TregCD4+CD146+CCR5+ T hücrelerCD30İnvariant NKT hücreler	
Organ spesifik biyobelirteçler <ul style="list-style-type: none">Cilt: ElafinKaraciğer: REG3α, HGF, KRT18Gastrointestinal: Reg3α, TIM3		

Biyobelirteçler sayesinde elde edilen risk ve prognoz bilgileri hastaların bireysel risklere göre sınıflandırılmasını, tedavi ve profilaksinin bireysel risklere göre seçilmesi doku hasarı şiddetinin azaltılabilmesini sağlar. Tanısal belirteçler GVHH klinik bulguları ortaya çıkmadan pre-emptif tedavi başlanabilmesini ve biyobelirteç izlemine devam edilmesi tedavi yanıtının değerlendirilmesini sağlar.

Akut GVHH için en fazla valide edilen serum biyobelirteci ST2 (suppression of tumorigenicity 2)'dir. Nakil sonrası 14.günde ölçülen serum ST2 düzeyi artmış aGVHH riski, tedaviye dirençli aGVHH, NRM ve TRM ile ilişkili bulunmuştur. Bir başka çalışmada ST2 düzeylerinin 1 yıl içindeki NRM'yi öngördüğü gösterilmiştir. Doku hasarı ve immün fonksiyonla ilişkisi nedeniyle aGVHH şiddetini ve prognozunu gösteren en iyi biyobelirteç adayı olarak kabul edilmektedir. ST2'nin monoklonal antikor ile peritansplant blokajı GVL etkisi korunurken GVHH'ye karşı koruma sağlamış böylece GVHH patogenezindeki rolü desteklenmiştir.



Şekil 1. Akut GVHH Tedavisine Yaklaşım

Regenerating Islet-derived 3-alpha (Reg3a) gastrointestinal aGVHH'ye spesifik prognostik ve tanısal biyobelirteç olarak valide edilmiştir. Nakil sonrası artan ve gastrointestinal Paneth hücre hasarı ile bozulmuş epitel fonksiyonunu gösteren serum Reg3a düzeyleri şiddetli aGVHH insidansında artış ve kötü prognozla ilişkilidir.

Nakil sonrası 7. günde ölçülen biyobelirteç paneli (ST2 ve Reg3a) bazlı algoritmin hastaları NRM'ye göre yüksek ve düşük risk olarak 2 ayrı gruba ayırdığı gösterilmiştir. Bu tür biyobelirteçlerin inflamasyonla giden başka patolojilerde (TMA, sitokin salınım sendromu, mukozal inflamasyon, idiyomatik pnömoni) de artabileceği unutulmamalıdır.

T-cell immunoglobulin mucin-3 (TIM3) aGVHH şiddetini artırır, şiddetli ve mortalitesi yüksek GVHH'li hastaları tanımlamada yararlı olduğu, kortikosteroid tedavi başarısızlığını öngörme potansiyeli taşıdığı gösterilmiştir.

STNFR1 (soluble tumor necrosis factor receptor-1) ve IL-6 aGVHH'nin şiddetini ve NRM'yi öngörmeye değerli bulunmuştur. STNFR1 aynı zamanda tedavi başarısızlığını da öngördürebilir. Etkilenen organa spesifik biyobelirteç çalışmaları da mevcuttur (ör. cilt için elafin). CRP dolayısıyla IL-6 aGVHH riskinin iyi bir göstergesidir. Fekal kalprotektin ve α -1-antitripsin rutin pratikte kullanılabilen biyobelirteçlerdir.

Çözünebilir biyobelirteçlere alternatif yaklaşım olarak hücreli mediyatörler incelenmiştir. Dolaşan endotel hücrelerinin aGVHH'den 1-2 hafta önce arttığı, aGVHH başlangıcında pik yaptığı ve tedaviye yanıt sonrası nakil öncesi düzeye indiği gösterilmiştir. Diğer bir metod akım sitometri ile multipl lenfosit alt gruplarının (central memory CD4T cells (Tcm), memory B-cells, memory, naïve, T-reg, recent thymic emigrant (RTE) T-cell) değerlendirilmesidir.

Tüm 9 insan TLR (Toll-like receptor) ekspresyonunun değerlendirildiği prospektif bir çalışmada aGVHH gelişimi yüksek monosit ve T hücre TLR5, düşük TLR1 ve TLR9 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Grade 1 aGVHH'de orijinal immünesupresif tedaviye (İST) devam edilir ya da yeniden başlanır ve döküntü iyileşene kadar topikal steroidler kullanılır. Hasta asemptomatik ya da döküntü stabilize ilaçsız izlem yapılabilir. Yanıt alınırsa İST azaltılır, yanıt yoksa hasta klinik çalışmaya dahil edilebilir ya da topikal steroidlere devam edilir. Progresyon ve/veya semptomatik hastalık varsa grade II-IV aGVHH gibi tedavi edilir.

Grade II-IV GVHH'de orijinal İST'ye devam edilir ya da yeniden başlanır. Eğer GVHH doz azaltma sırasında ortaya çıktıysa yeniden terapötik doza yükseltilir. Birinci basamak tedavide sadece üst gastrointestinal ise 0.5 mg/kg/gün metil prednizolon, cilt/alt gastrointestinal/karaciğer GVHH varsa 1-2 mg/kg/gün metil prednizolon +/- topikal steroidler kullanılır. Standart risk aGVHH için sirolimus başlanması düşünülebilir. Yanıt alınırsa steroidler azaltılır, yanıt alınamazsa hasta klinik çalışmaya dahil edilebilir ya da kortikosteroidlere sistemik ajan eklenerek steroidler azaltılır. Steroide dirençli hastalarda kullanılabilecek ajanlar ruksolitinib, alemtuzumab, alfa 1 antitripsin, ATG, baciliximab, kalsinörin inhibitörleri, etanercept, ekstrakorporeal fotoferez, infliximab, mTOR inhibitörleri, mikofenolat mofetil, pentostatin ve tocilizumab'dır. Bu ajanlardan herhangi birini önermek için yeterli veri mevcut değildir. Sistemik ajanın seçimi merkezin tercihi, hekimin tecrübesi, ajanın toksisite profili, önceki tedavilerin etkisi, ilaç etkileşimleri, ulaşılabilirlik ve hasta toleransına göre yapılmalıdır. Akut GVHH tedavisine yaklaşım Şekil 1'de özetlenmiştir.

Sonuç olarak, tanımlanan klinik ve laboratuvar modellere göre aGVHH risk sınıflaması yapmanın zamanı gelmiş olup modellerin daha fazla hasta ile geliştirilmeye ihtiyacı vardır. Hasarlanmış dokuların tamiri ve endotelial hasara duyarlılık konusunda daha fazla çalışma yapılmalıdır. Basit, halihazırda mevcut klinik ve laboratuvar veriler gözardı edilmeyerek geliştirilmeye çalışılmalıdır. Her ne kadar çeşitli şekillerde risk sınıflaması yapmak mümkün olsa da en uygun aGVHH tedavisinin belirlenmesi önemlidir. Günümüzde en azından gerçek yaşamda aGVHH'li hastalar tanıda riske dayalı tedavi etmeye yetecek kadar güvenilir şekilde sınıflandırılmamaktadır.

Kaynaklar

1. MacMillan ML, Robin M, Harris AC, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(4):761-7.
2. Newell LF, Holtan SG. Acute GVHD: think before you treat. *Hematology* 2021:642-7.
3. www.nccn.org/nccn-guidelines-version-5.2021/acute-graft-versus-host-disease.
4. Mankarious M, Matthews NC, Snowden JA, Alfred A. Extracorporeal Photopheresis (ECP) and the Potential of Novel Biomarkers in Optimizing Management of Acute and Chronic Graft vs. Host Disease (GvHD). *Front. Immunol.*, 31 January 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00081>.
5. Chen YB, Cutler CS. Biomarkers for acute GVHD: can we predict the unpredictable? *Bone Marrow Transplantation* (2013) 48, 755–60.
6. Holtan SG, MacMillan ML. A risk-adapted approach to acute GVHD to treatment: are we there yet? *Bone Marrow Transplantation* (2016) 51, 172–5.

Kompleman Aracılı KİT Komplikasyonları

Dr. Ferit AVCU

Memorial Hastanesi, Ankara

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ile ilişkili trombotik mikroanjyopati (TA-TMA), HKHN'nin nakil ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen bir komplikasyondur. Son 10-15 yıl öncesine kadar TA-TMA'nın fizyopatolojisi tam aydınlatılamamıştı ve tedavi seçenekleri TMA ile uyarlanmış spesifik olmayan tedaviler ile sınırlıydı. TA-TMA ile ilgili son prospektif çalışmalar, TA-TMA'nın patogenezi ve genetik yatkınlığı hakkında yeni bilgiler sağlayarak, bu önemli nakil komplikasyonu hakkında farkındalığı artırmış ve potansiyel olarak yeni terapötik hedeflerin tanımlanmasını sağlamıştır. TA-TMA'lı hastalarda özellikle kompleman aktivasyonunun aracılık etmekte, endotel hasarı yoluyla çoklu organ doku hasarı gelişmektedir. Bu durumda kompleman blokajı dahil rasyonel tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Kanda çözünmüş (solubl) terminal kompleman kompleksi (sC5b-9) HKHN hastalarının yaklaşık %70'inde normalin üzerinde (>244 ng/dL) dir. HKHN hastalarda yeterli kompleman blokajı ile klinik yanıt elde edilmekte, ekulizumab ile yeterli kompleman blokajı ve klinik yanıt elde edilmektedir. Ekulizumab tedavisinde farmakokinetiğe dayalı kişiselleştirilmiş ilaç dozlaması gerekmektedir.

Genel bilgiler ve fizyopatoloji

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ile ilişkili trombotik mikroanjyopati (TA-TMA) nakil sürecinde tetiklenen sistemik vasküler endotelial hasardan kaynaklanmaktadır. TMA birden fazla organı etkiler HKHN hastalarının yaklaşık %30'unda görülür. TA-TMA gelişen hastaların yarısı (tüm nakil hastalarının ~%15'i) ciddi klinik bulgular ile seyretilmekte ve bu vakaların mortalite oranları %80'in üzerindedir. Son zamanlarda, TA-TMA'lı hastalarda kompleman sistemi aktivasyonu kötü prognostik sebep olmakta ve kompleman düzensizliği TA-TMA patogenezinde önemli rol oynamaktadır.

TA-TMA risk faktörleri

- İleri yaş
- Kadınlarda ve siyah ırkta daha fazla
- Primer hastalığın ileri evrede olması
- Akriba dışı donörden nakil, bir veya daha fazla (Haploidentik) HLA uygunsuzluğu
- Myeloablatif olmayan (NMA) hazırlama rejimleri (Fludarabin içeren NMA rejimler)
- Yüksek doz busulfan (16mg/kg) ve Tüm vücut ışınlaması (TBI)
- Kalsinörin inhibitörleri (Siklosporin, Takrolimus)
- Kalsinörin inhibitörleri + Sirolimus
- Akut Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)
- Enfeksiyonlar

Tablo 1. TA-TMA tanı kriterleri

Lab. veya klinik bulgular	Bulguların değerlendirilmesi
Laktat dehidrojenaz	Yaşa göre normalin üst sınırının üzerinde yükselmiş
Proteinüri	Rastgele idrar proteini/rastgele idrar kreatinin oranı ≥ 2 mg/mg
Hipertansiyon	≥ 18 yaş: kan basıncı: $\geq 140/90$ mmHg.
Trombositopeni	Trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$ olan veya trombosit sayısında $\geq 50\%$ azalma olan trombositopeni
Anemi	Yaş için normalin alt sınırının altındaki bir hemoglobin veya transfüzyon desteği gerektiren anemi
Mikroanjyopati kanıtı	Periferik kanda şistositlerin varlığı veya bir doku örneğinde mikroanjyopatinin histolojik kanıtı
Terminal kompleman aktivasyonu	Çözünür C5b-9'un yüksek serum konsantrasyonu (Üst normal laboratuvar limitinin üzerinde)

TA-TMA tanı kriterleri: Hastalarda endotel hasarının mikroanjyopatik hemolitik anemi ve trombosit tüketimi ile ortaya çıkması ve mikrosirkülasyonda hasara neden olması durumunda ortaya çıkan sistemik bir hastalıktır. Oluşan endotel hasarı, nakil sonrası hem kısa hem de uzun vadede birden fazla organı etkiler. Bazı hastalar böbrek, akciğer veya bağırsak gibi belirli bir organda TA-TMA belirtileri gösterirken, diğerleri ciddi, yaşamı tehdit eden akut organ yetmezliği ile sonuçlanabilen çoklu organ tutulumu gözlenebilir. TA-TMA hastalarda en sık etkilenen organların (böbrek, bağırsak, kalp/akciğer) kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir.

TA-TMA'nın teşhisinde özellikle sistemik belirtiler yanında sitopenilerin uzaması, hastanın hala transfüzyona bağımlı olması çok önemlidir. Engraftman öncesi haftada birkaç kez transfüzyon gerektiğinde hemolitik veya tüketim süreçlerinden şüphelenilmelidir. Hemoglobin ve trombosit düşüşleri önemlidir ve kan kaybı kanıtı olmaksızın akut gelişir. Şiddetli TA-TMA durumunda, yüksek vasküler geçirgenlik ve dokulara eritrosit ekstravazasyonu nedeniyle şistositoz olmayabilir. Bu nedenle yüksek LDH, proteinüri ve hipertansiyon TA-TMA'nın erken belirtileridir ve HKHN hastalarında daha kapsamlı değerlendirilmesi gerekir.

Son zamanlarda proteinüri, hipertansiyon ve aktive terminal kompleman kompleksinin (sC5b-9) yüksek saptanması TA-TMA tanı ve risk kriterleri olarak belirlenmiştir. Komplike bir nakil hastasında TA-TMA'yı tanımlamanın zorluklarını göz önünde bulundurulduğunda, Tablo-1'de listelenen yedi tanı kriterinden en az beşinin varlığında TA-TMA olma olasılığı çok yüksektir.

Haptoglobin, bu yeni güncellenmiş tanı kriterlerine dahil edilmemesine rağmen, haptoglobin, genel inflamatuvar durumun önemli bir prognostik belirteçidir. Çoklu organ yetmezliği veya ölümle sonuçlanan şiddetli TA-TMA fenotipi olan hastalarda haptoglobin düzeylerinin yükseldiğini gözlenmiştir. Spesifik olmayan bir inflamatuvar belirteç olarak haptoglobin, muhtemelen genel doku inflamasyonunu yansıtır ve şiddetli TA-TMA'lı hastalarda normalin altına düşmesi uzun zaman alabilir.

TA-TMA'nın teşhisinde histopatolojik doku değerlendirmesi: TA-TMA'nın doku teşhisi için kritik hastalığı olan veya trombositopeni ve/veya hipertansiyon nedeniyle kanama riski yüksek olan HSCT hastalarından doku örnekleri almak genellikle zordur. Genellikle böbrek, bir mikroanjyopatik süreci teşhis etmek için tercih edilen organ olmuştur. Ancak sistemik TA-TMA'lı hastalarda böbrek biyopsisi her zaman tanı sağlamayabilir.

Böbrek histolojisi genellikle atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS) veya trombotik trombositopenik purpura (TTP) gibi diğer mikroanjyopatilerde görülen histolojik belirtilerden ayırt edilemeyen klasik mikroanjyopatik özellikler gösterir ve genellikle kalınlaşmış kapiller duvarlı glomerüller, tıkalı küçük ve orta büyüklükte damar lümenleri, mezanşiyal matrikste sıkışmış ve/veya parçalanmış eritrositler izlenir.

Gastrointestinal sistem (GİS) biyopsileri de sistemik vasküler hasar hakkında çok değerli bilgiler sağlayabilir ve böbrek biyopsilerine kıyasla daha düşük risk taşır.

Bağırsak TA-TMA tanısı için histolojik kriter; mukozal kanamalar, bez kaybı, intralümenal şistositler-fibrin-mikrotrombüs, endo-

tel şişmesi, endotelial ayrılma, mukozanın tamamen soyulmasıdır. Ayrıca uzun süredir devam eden mukozal kanamaları gösteren hemosiderin birikintileri açısından da incelenmelidir. İskemik yaralanma için kısmi bağırsak rezeksiyonu gerektiren sistemik TA-TMA'lı hastalarda, daha büyük bağırsak damarları, daha küçük submukozal damarlara kıyasla daha ciddi vasküler hasar gösterebileceklerinden dikkatle incelenmelidir. Vasküler endotel hücrelerinin histolojisine ve mikrotrombozlar, genellikle düşünülen aksine, vasküler bir mikroanjyopatik süreci teşhis etmek için gerekli bir özellik olmadığı için lümeninde fibrin birikiminin varlığına özellikle dikkat edilmelidir.

Mikroanjyopati ile ilişkili olmayan akciğer tromboembolik olaylarında arteriolar endotel sağlamdır, interstisyel kanama yoktur ve daha küçük arteriollerde herhangi bir sistemik yaralanma kanıtı olmaksızın büyük arterlerde trombüs saptanabilir.

Patogenez: HKHN sonrası endotel hasarı; hazırlama rejiminden, enfeksiyonlardan, GVHH'dan, ilaçlardan ve yaralanmaya karşı olası kalıtsal doku duyarlılığından kaynaklanan çok faktörlüdür. Endotel disfonksiyonu ayrıca GVHH'da steroid refrakterliğinin patogeneğinde önemli bir rol oynar. Nakil hastalarında çoklu endotel hasarı söz konusudur ve kompleman aktivasyonu önemli rol oynar. Kompleman aktivasyonunu değiştirici tedavi şu anda TA-TMA'da en umut verici tedavi seçeneğidir. Patogeneizde kompleman yolağının düzenlenmesinde rolü olan genlerin varyasyonları rol oynamaktadır ve düzenlemede yer alan 17 genin incelemesinde, TMA'lı HKHN alıcılarının %65'inde, TMA'sı olmayanlarda ise sadece %9'luk varyant saptanmıştır. Ayrıca, ırktan bağımsız olarak gen varyantları tespit edilen hastalarda TA-TMA insidansı daha yüksek saptanmıştır. Bir çalışma a TA-TMA insidansı ve gen varyantlarının sayısı, Kafkasyalı alıcılara kıyasla, çoğunluğu Afrika kökenli Amerikalı olan Kafkas olmayan nakil alıcılarında daha yüksek saptanmıştır ve Kafkasyalı olmayan HKHN alıcılarında gözlemlenen daha yüksek sayıda varyant, daha şiddetli bir TA-TMA oluşması ve daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir.

Yoğun radyasyon, kemoterapi, enfeksiyonlar ve GVHH profilaksisinin neden olduğu önemli vasküler hasarlanma ile nakil sürecinde, duyarlı bireylerde kompleman aracılı endotel hasarı yoluyla TA-TMA geli-

şebilmektedir. Tüm bu sebeplerle kanda yükselmiş çözünür terminal kompleman kompleksi (sC5b-9) ile ölçülen aktive edilmiş terminal kompleman, TA-TMA fenotipinin bir prognostik belirteçidir ve kompleman değiştirici tedavi ihtiyacını desteklemektedir. TA-TMA teşhisi konan HKHN hastalarının yaklaşık %70'inde sC5b-9'da normalin üzerinde (>244 ng/dL) saptanmıştır. Proteinüri ile birlikte yüksek kan sC5b-9 seviyeleri, HKHN'den sonra şiddetli TA-TMA oluşumunda rol oynamakta ve tedavi edilmeyen hastalarda yüksek mortaliteye sebep olmaktadır. Daha yüksek seviyelerde sC5b-9 olan hastalarda klinik yanıt için daha yoğun kompleman bloke edici tedavi gerektirmektedir.

Tedavi

TA-TMA tedavisi hastalığa yönelik ve destekleyici olmalıdır. Proteinüri veya yüksek sC5b-9 olmaksızın sadece mikroanjyopatinin sebep olduğu hematolojik belirtileri olan hastalar TA-TMA'dan tedavi olmaksızın tamamen iyileşirken, proteinüri ve yüksek sC5b-9 seviyeleri olanlarda sağkalım oranları çok düşüktür. Bu hastalarda etkin bir tedavi gereklidir. Öncelikle TA-TMA'yı alevlendirebilecek viral veya bakteriyel enfeksiyonlar gibi faktörler uygun şekilde tedavi edilmelidir. Şiddetli hipertansiyon tek başına TMA'yı tetikleyebileceğinden, vasküler iyileşme için uygun hipertansif tedavi uygulanmalıdır.

Çok sayıda literatür, kalsinörin inhibitörleri ve sirolimusun TA-TMA için önemli neden-sonuç faktörler olduğunu bildirmektedir. Ancak bu ilaçların çoğunlukla GVHH için yüksek riskli hastalarda kesilmesi tartışmalıdır. Şiddetli akut böbrek hasarı, hipertansiyon nedeniyle kalsinörin inhibitörleri sıklıkla kesilir. Diğer durumlarda, bu ajanlarla ilgili klinik kararlar, akut GVHH geliştirme risklerini dengede tutacak şekilde ayarlanmalıdır. GVHH için yüksek risk altında olan

ve kan basınçları iyi kontrol edilen ve yeterli böbrek fonksiyonu olan TA-TMA'lı hastalar, kalsinörin inhibitörlerini durdurmadan ekulizumab ile tedavi edilebilir. Aktif GVHH ve bozulmuş organ fonksiyonu olan hastalarda, hedefe yönelik TA-TMA tedavisi ile birlikte fotoferez gibi daha az organ toksik seçenekler düşünülebilir.

TA-TMA için şu anda mevcut olan en umut verici tedavi, kompleman bloke edici ekulizumab'dır. Bir çalışmada; kompleman blokajı almayan prospektif gözlemlerde aynı yüksek riskli TA-TMA özelliklerine sahip hastalarla karşılaştırıldığında, ekulizumab ile tedavi edilen yüksek riskli TA-TMA hastalarında (n=18) çok iyi sonuç alınmıştır. Tamamı yüksek riskli olan hastalarda proteinüri, terminal kompleman aktivasyonu ve çoklu organ yetmezliği mevcut olup, hastalara medyan 14 ekulizumab dozu (2-38 aralığında) uygulanmıştır. Tedavi edilen hasta sayısı: n = 11 ve bir yıllık genel sağkalım %56'ya karşı %9, (p = 0,003) olarak rapor edilmiştir. Tüm hayatta kalan hastalar TA-TMA nüksü olmadan ekulizumab tedavisini güvenli bir şekilde bırakabildiler. Bu çalışmada HKHN hastalarının değişken ekulizumab klirensine sahip olduğu, yeterli kompleman blokajı ve klinik yanıt elde etmek için farmakokinetiğe dayalı kişiselleştirilmiş ilaç dozlaması gerektirdiğini belirtmişlerdir.

Hastalar tedavi için dikkatle seçilmeli ve aktiflenmiş terminal kompleman yolağı (yüksek kan sC5b-9) ve proteinüri kanıtı olanlara erken tedavi önerilmelidir. Çözünmüş C5b-9'un normal kan seviyeleri olanlarda ise TA-TMA'nın diğer tanı parametreleri var ise kompleman bloke edici tedavisi yine de düşünülmelidir.

İlk ekulizumab dozu, şu anda aHÜS için önerilen şekilde hastanın kilosuna dayanmalıdır. Sonraki indüksiyon dozları ve aralıkları, kandaki sC5b-9 derecesi ile ölçülen TA-TMA aktivitesine göre belirlenir. Jode-

le ve arkadaşları; hastanın gerçek ağırlığı, sC5b-9 seviyesi ve mg cinsinden ilk ekulizumab dozu kullanılarak hesaplamayı önermişlerdir. Bu hesaplama yapılamaz ise, normalin üzerinde sC5b-9 yükselmeleri olan hastalar, ilacı haftalık olarak almadan önce en az 72 saatte bir ilk 2-3 yüklemeye ilaç dozunu almalıdır. Çözünmüş C5b-9 normalleşene kadar haftalık dozdan daha sık dozlama gerekebilir. Kandaki toplam hemolitik kompleman aktivitesi (CH50) ölçümü, sC5b-9 normalleştikten sonra da HKHN hastalarında ekulizumab dozlamasına yardımcı olmak için kolay erişilebilir ve hızlı bir test işlevi görebilir. Başlangıç referans değerlerini elde etmek ve hastanın düşük başlangıç CH50 ile hipokomplementemisi olmadığından emin olmak için ekulizumab başlamadan önce CH50 ölçülmelidir. CH50 daha sonra, ekulizumab tedavisine başladıktan sonra, sabit terapötik ilaç düzeyi sağlanana kadar günlük olarak ölçülmelidir. Kandaki ekulizumab ilaç konsantrasyonu, indüksiyon tedavisi sırasında terapötik ekulizumab ilaç seviyesi >100 µg/mL ile ilişkili olan terminal komplemanı bloke etmek için yeterliyse, CH50 normal değerinin <%10'unda baskılanmış halde kalmalıdır. CH50'de normalin %10'unun üzerine bir artış, başka bir ekulizumab dozunun gerekli olduğunu gösterir.

Ekulizumab, tedavinin ilk 4-6 haftasında, TA-TMA kontrol edilene kadar ve dozlama çizelgesine ara vermeden ve ilacı durdurmadan önce haftada bir dozdan az olmalıdır. HSCT hastalarında kompleman blokajı sadece TA-TMA sürecini durdurmak, kompleman yolunu tekrar dengeye getirmek için geçici bir önlem olarak gereklidir ve ömür boyu tedavi olarak gerekli değildir.

Kaynaklar

1. Rosenthal J.: Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Blood Med.* 2016 Sep 2;7: 181-6.
2. Khosla J, Yeh AC, Spitzer TR, Dey BR. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: current paradigm and novel therapies. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Feb;53(2): 129-137.
3. Gavrilaki E, Ho VT, Schwaeble W, Dudler T, Daha M, Fujita T, Jodele S. Role of the lectin pathway of complement in hematopoietic stem cell transplantation-associated endothelial injury and thrombotic microangiopathy. *Exp Hematol Oncol.* 2021 Dec 19; 10(1):57.
4. Wanchoo R, Bayer RL, Bassil C, Jhaveri KD. Emerging Concepts in Hematopoietic Stem Cell Transplantation-Associated Renal Thrombotic Microangiopathy and Prospects for New Treatments. *Am J Kidney Dis.* 2018 Dec;72(6): 857-865.
5. Jodele S, Davies SM, Lane A, Khoury J, Dandoy C, Goebel J, et al. Refined diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a prospective study in children and young adults. *Blood.* 2014;124(4): 645-53.
6. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11: 571-5.
7. Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, et al. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica.*
8. Cho BS, Yahng SA, Lee SE, Eom KS, Kim YJ, Kim HJ, et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2010;90: 918-26.
9. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev.* 2014;29(3): 191-204.
10. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, Mizuno K, Laskin BL, Goebel J, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;20(4): 518-25.
11. Jodele S, Fukuda T, Mizuno K, Vinks AA, Laskin BL, Goebel J, et al. Variable eculizumab clearance requires pharmacodynamic monitoring to optimize therapy for thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(2): 307-15.
12. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M, et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2006;82: 638-44.
13. Siami K, Kojouri K, Swisher KK, Selby GB, George JN, Laszik ZG. Thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an autopsy study. *Transplantation.* 2008;85: 22-8.
14. Nishida T, Hamaguchi M, Hirabayashi N, Haneda M, Terakura S, Atsuta Y, et al. Intestinal thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a clinical imitator of acute enteric graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33: 1143-50.
15. Jodele S, Hirsch R, Laskin B, Davies S, Witte D, Chima R. Pulmonary arterial hypertension in pediatric patients with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19: 202-7.
16. Carmona A, Diaz-Ricart M, Palomo M, Molina P, Pino M, Rovira M, et al. Distinct deleterious effects of cyclosporine and tacrolimus and combined tacrolimus-sirolimus on endothelial cells: protective effect of defibrotide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19: 1439-45.
17. Shayani S, Palmer J, Stiller T, Liu X, Thomas SH, Khuu T, et al. Thrombotic microangiopathy associated with sirolimus level after allogeneic hematopoietic cell transplantation with tacrolimus/sirolimus-based graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19: 298-304.
18. Dhakal P, Giri S, Pathak R, Bhatt VR. Eculizumab in transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015.
19. de Fontbrune FS, Galambrun C, Sirvent A, Huynh A, Faguer S, Nguyen S, et al. Use of eculizumab in patients with allogeneic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: a study from the SFGM-TC. *Transplantation.* 2015;99(9): 1953-9.
20. Kim SS, Patel M, Yum K, Keyzner A. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: review of pharmacologic treatment options. *Transfusion.* 2015;55: 452-8.

Kök Hücre Naklinde Donör Seçimi Ve Klinik Muayene

Dr. Filiz VURAL

Ege Üniversitesi, İzmir

Donör Seçimi

Donör seçimi hematopoetik kök hücre naklinin kritik basamaklarından biridir. Allojeneik kök naklinde kök hücre kaynağı olarak kullanılacak seçenekler; ikiz kardeş donör, tam uyumlu kardeş donör, tam uyumlu kardeş dışı akraba donör (tam uyumlu ya da haploidentik), tam uyumlu akraba dışı donör, kordon kanıdır. İnsan lökosit antijen (human leukocyte antigen (HLA)) sınıf I (A,B,C) ve sınıf II (DRB1, DQB1) molekülleri hematopoetik kök hücre naklinin başarısında ve nakil sonrası yan etkilerde belirleyici rol oynayan faktörlerden biridir. HLA uyumsuzluğu olan nakillerde "graft versus host" hastalığı (GVHH) oluşturma riski, tedavi ilişkili mortalite ve graft yetmezliği sıklığı artmaktadır. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda HLA tiplendirilmesi ve HLA benzerliği klinik uygulamada donör seçiminde esas belirleyicidir.

Donör seçiminde öncelikle hastanın aynı anne babadan olan kardeşleri, anne ve babası olmak üzere HLA-uyumlu birinci derecede akrabaları donör olarak değerlendirilmelidir. Aynı HLA sınıf I ve II antijen/aellerine sahip öz kardeşler HLA-özdeş olarak adlandırılmaktadır. Ancak akraba evliliklerinin sık olduğu toplumlarda anne, baba ya da birinci derecede diğer akrabalarla da HLA-özdeşliği saptanabilir. Anne ve babanın aynı antijenin farklı allelini taşıdığı durumlarda yüksek çözünürlüklü HLA tiplendirmesiyle allel uyumunun da değerlendirilmesi önerilmektedir. HLA-özdeş ya da 1 antijen uyumsuz kardeş donör bulunmadığı durumlarda ruhsatlı bir donör bankasında kayıtlı olan gönüllü kişiler kök hücre vericisi olarak değerlendirilebilir. Akraba olmayan vericiler ya da aile içi diğer akrabaların verici olması söz konusu olduğunda; alıcı ile donörün HLA özdeş değil de HLA-uyumlu oldukları belirtilmeli; moleküler düzeyde yüksek çözünürlüklü DNA tiplendirmesi ile HLA aelleri tespit edilerek uyum düzeyi kanıtlanmalıdır.

Donör taraması öncesinde; gönüllünün yaşı, eşlik eden tıbbi ve psikolojik hastalıkları mutlaka değerlendirilmeli ve bu kişilere tarama yapılmamalıdır. Donör seçiminde öncelik tam uyumlu kardeş donördür. HLA özdeş bir erkek kardeş ile HLA özdeş bir kız kardeş arasında bir seçim yapılması gerektiğinde, erkek kardeş tercih edilir. Vericinin yaşı (genç olan tercih edilir), CMV seropozitifliği, donör ve alıcının kan grup uyumu donör seçiminde dikkat edilmesi gereken önemli parametrelerdir.

Donörün Klinik Değerlendirilmesi

Donörün gönüllü olması ve yapılan detaylı bilgilendirme sonrası onam alınmalı ve istediği zaman onamını geri çekebilmelidir. Donör değerlendirilmesi yapılırken, gözden kaçabilecek ayrıntılar nedeni ile önceden hazırlanmış standart bir forma sorgulama yapılmalıdır. Canlı hücre nakli yapılmasından kaynaklanan viral enfeksiyonlarda artmış bulaş riski olabilir. Bu sebeple donörün hepatit B, C, insan immün yetmezlik virüsü gibi enfeksiyöz ajanları geçirip geçirmediği, genetik hastalıkları ve malignite durumu sorgulanmalıdır. Donörün varsa aktif yakınmalara yönelik anamnez bilgilerini, geçirdiği hastalıkları, ameliyatlara ve diğer tıbbi girişimleri, aşıları, kullandığı ilaçları, alerji öyküsünü, seyahat

14. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücresel Tedaviler Kongresi

10-12 Mart 2022, HİBRİT KONGRE, ANTALYA

öyküsünü, kimyasal ya da fiziksel etkenlere temas, alışkanlıkları ve aile öyküsünü kapsar. Donör sorgulama sonrasında detaylı bir fizik muayene yapılmalıdır. Tam kan sayımı, hemoglobin elektroforezi, koagülasyon testleri (PT, aPTT), biyokimya profili

(kan şekeri, kan üre azotu, kreatinin, alanin transaminaz, alkalen fosfataz, içeren), ABO kan grubu tiplendirimi, eritrosit allo antikor taraması, doğurganlık çağında kadınlarda gebelik testi, CMV IgM ve IgG, EBV IgM ve IgG, Hepatit B, Hepatit C belirteçleri, HIV 1

ve HIV 2, HSV Tip 1 IgM ve IgG, toxoplazma IgM ve IgG, VDRL-RPR testleri yapılmalıdır. Donör adaylarına kardiyoloji konsültasyonu ayrıca fizik muayenede ya da laboratuvar testlerinde saptanan anormalliklere yönelik değerlendirilmeler yapılmalıdır.

Allojeneik HKHN ve Şelasyon: Ne Zaman ve Ne Kadar?

Dr. Funda TAYFUN KÜPESİZ

Akdeniz Üniversitesi, Antalya

Talasemi gibi benign hastalıklarda ve uygun endikasyonu olan malign hematolojik hastalıklarda allojenik kök hücre nakli (KHN) küratif bir tedavi seçeneği olarak yerini almıştır. KHN hastalarında aşırı demir yükünün nakil sonuçları üzerine olumsuz etkileri pek çok çalışma ile gösterilmiştir [1]. Günümüzde artık nakil yapılan hastalarda sağkalım kadar uzun dönem komplikasyonlar ve yaşam kalitesi de önem kazanmıştır. Bu hastalarda nakil sonrası uzun dönemde demir toksisitesine bağlı komplikasyonlarından kaçınmak için vücut demir yükünün normal düzeylere düşürülmesi hedeflenmelidir [2-5].

Vücut demir yükünün artışı talasemi hastaları yanında KHN alıcılarında da özellikle miyeloid hastalıkları olan hastalarda da yaygındır. KHN hazırlık sürecinde olan çoğu malign hastalıkta ve transfüzyon bağımlı hematolojik hastalıklarda; çoklu kan transfüzyonları ile alınan eritrositler retiküloendotelial sistemde makrofajlar tarafından fagosite edilerek demir birikimine sebep olurlar. Bunun dışında inefektif eritropoez, hipoksi nedeni ile hepsidin bas-kılanmasına bağlı olarak gastrointestinal sistemden demir emiliminin artması, kemoterapi alan hastalarda mukozite bağlı olarak bağırsaklardan demir emiliminin artması, hasarlanan dokulardan demir salınımı da aşırı demir yüküne katkıda bulunur.

Vücudumuzda özel bir demir atılım mekanizmasından yoksundur ve demiri ancak deri ve bağırsak epitelinin kaybı ile pasif olarak meydana gelir. Artan demir miktarı transferrin doygunluğu %50'nin üzerine çıkartır ve sonunda demirin transferrin dışındaki plazma proteinlerine bağlanmasına yol açabilir. Transferrine bağlı olmayan demir (NTBI) nin toksik olan kısmı; kararsız plazma demiri (LPI) olup redoks aktiftir ve kolay şelatlanabilir. Vücutta serbest demirin aşırı miktarda olması toksisite ile sonuçlanır. Demir, reaktif oksijen radikalleri (ROS) oluşturarak, inflamasyonu indükler, lipidleri proteinleri ve nükleik asitleri oksitleyerek hücre ve organ hasarına neden olur [6]. Demir toksisitesinden en çok etkilenen organlar karaciğer, kalp, pankreas, hipofiz ve paratiroid bezleridir [2].

Reaktif oksijen radikalleri; eritroblast farklılaşmasını ve olgunlaşmasını bozarak ve dis-eritropoezi indükler, proliferasyonunu baskılar ve olgunlaşmamış eritroblastları apoptoza yönlendirir böylelikle eritropoezi inhibe ederek, eritrosit üretimini azaltır [7].

Demir; DNA hasarı, telomer kısalması ve epigenetik anormalliklerle de ilişkilendirilmiştir. Genotoksik stresi indükleyen demir muhtemelen kemik iliğinde hematopoetik kök hücrelerde (HKH) genomik kararsızlığa neden olur. Talasemi ve hemokromatoz gibi aşırı demir yükünün olduğu hastalıklarda malignite insidansında artış olmaması; demirin kendisinin HKH'lerin lösemik dönüşümünü desteklemediğini gösterir. Ancak MDS'de olduğu gibi, hali hazırda genomik kararsızlık gösteren HKH'ler, aşırı demire bağlı genotoksik strese karşı daha duyarlı olup genomik kararsızlığın şiddetlenmesiyle pre-lösemik klonda akut miyeloid lösemiye (AML) doğru klonal evrim gösterebilirler. Bu durum hematolojik malignitesi olan alıcılarda kemik iliği nakli sonrası nüks görülmesinde de rol oynayabilir.

Demir toksisitesi kemik iliği mikroçevresini de olumsuz etkiler; kemik iliği kaynaklı stromal mezenkimal kök hücre (MKH) proliferasyonunu azaltır ve farklılaşmasını değiştirir. Hematopoezde yer alan kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe eder,

osteojenik/adipojenik farklılaşma dengesini değiştirir. MKH'lerin progenitör hücreler tarafından koloni oluşturulmasındaki desteğini azaltabilir ve KHN sonrası hematolojik iyileşmeyi ve engraftmanı olumsuz etkileyebilir.

Demir kemik iliğinde inflamasyona neden olarak KHN'den sonra hematopoez ve eritropoezin iyileşmesini geciktirebilir veya bozabilir. İn vivo, in vitro ve klinik çalışmalar, demir şelasyon tedavisi ile kemik iliğinde demir toksisitesinin sınırlanabileceğini ve KHN alıcılarında hematolojik iyileşme ve engraftmanın sağlanabileceğini desteklemektedir [7, 8].

Allojenik KHK yapılan hastalardaki aşırı demir yükünün; graft-versus-host hastalığı, enfeksiyonlar, hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, mukozit ve karaciğer fonksiyonundaki anormallikler dahil olmak üzere bir dizi komplikasyonla ilişkili olduğu, nakil ilişkili artan morbidite ve mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir [1, 9-11]. Başarılı bir nakilden sonra demir yükünde ek artış olmasa dahi var olan demir yükü sabit olarak kalır ve uzun dönemde progresif olarak organ hasarları (karaciğer disfonksiyonu, siroz ve kardiyak disfonksiyon) oluşturur [2, 12]. Dolayısı ile nakil sonrası vücut demir yükünün yüksek olması on yıllar içinde ek komorbiditelere sebep olarak potansiyel morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmelidir [12]. Bu nedenle demir şelasyon tedavisinin hem nakil öncesi hem de nakil sonrası dönemde demir toksisitesini azaltarak hematopoietik iyileşmeye ve organ hasarlanmasının azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Nakil sonrası dönemde demir yükünü azaltmaya yönelik olarak flebotomi ya da şelasyon tedavisi uygulanabilir. Şelatör ajan olarak agranülositoz yapma potansiyeli nedeni ile deferiprone tercih edilmemektedir. Deferasiroks (DFX) pek çok çalışma da nakil sonrası kullanımda DFX etkili ve güvenli bir şelatör ajan olarak bulunmuştur. İlaç ilişkili ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.

Yapılan çalışmalarda şelasyonun etkinliği gösterilse de halen şelasyon tedavisine başlamanın zamanı konusunda net bir fikir birliği yoktur. Çoğu merkez, nakil sonrası erken dönemde kalsinörin inhibitörleri ve çoklu ilaç kullanımına bağlı ilaç yan etkileri nedeni ile şelasyon tedavisine başlamak için nakil ilişkili ilaçların kesilmesini beklemekte ve genellikle nakilden 12 ay sonra demir yükünün değerlendirilmesinin ardından tedaviye başlamaktadır [13]. Li ve arkadaşları nakil yapılan 16 talasemi hastasına nakilden 3. ayda DFX şelasyon tedavisi başladı ve ferritin hızla düştüğünü gösterdi. KHN sonrası erken dönemde şelasyon tedavisine başlanan bu hastalarda greft yetmezliği görülmemesi bu çalışmanın önemli bir sonucudur [14]. Jakael ve ark. malignite nedeni ile KHN yapılan hastalarda DFX kullanımının serum siklosporin düzeyine etkisini değerlendirdi. DFX'un kan siklosporin düzeyinde önemli bir değişiklik yaratmadığı, doz ayarlanmasına gerek olmadığını gösterdi [15]. Akut GVHD'li hastaların dahil edilmediği çalışmada; tedavi sürecinde hastaların % 45'inde kronik GvHD saptanmış ve sadece bir hastada GvHD nedeniyle DFX'in kesildiği bildirilmiştir. Visani ve ark. da KHN sonrası DFX ile tedavi edilen 8 hastada tedavinin hematopoezin restorasyonu üzerine etkisini değerlendirmişler ve tüm hastalar da önce hemoglobin seviyelerinde artış ve ardından transfüzyondan bağımsız hale getirerek DFX'in nakil sonrası dönemde hematopoietik iyileşme katkısını gösterdi [8]. DFX tedavisinin nakil sırasında hazırlayıcı rejim verilirken kullanıldığı bir çalışmada nakilden kısa süre sonra LPI'nde azalma olduğu gösterilmiş ve DFX'in erken dönemde başlanmasının güvenli olduğu bildirilmiştir [1].

The European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT) geç yan etkilerden korumak için hastaların nakil sonrası 1. Yılda serum fer-

ritin ölçümü ile taranmasını önermiştir [16]. Marjhaile ise eğer transfüzyon bağımlı bir hastalık nedeni ile nakil yapılmamışsa demir yükünü düşürmek için bir iki yıla kadar beklenebileceğini belirtir [17]. Ancak talasemi hastalarında özellikle KHN sonrası karaciğer disfonksiyonu devam ediyorsa demir yükünü değerlendirerek şelasyon tedavisine daha erken başlanmasının gerekliliğine vurgu yapmaktadır [18]. Yesilipek ve arkadaşları nakil sonrası DFX kullanımının etkililik ve güvenliğini değerlendirdikleri Phase II, çok merkezli çalışmalarında şelasyon tedavisine immunsupresif tedavi kesiminden 3 ay sonra başlamışlardır. Çalışmanın sonucunda DFX ile şelasyon tedavisine başlanmasının nakil sonrası erken 6. Ayda ve immunsupresif tedavi kesilen hastalarda güvenli olduğunu belirtmişlerdir [19]. Bu çalışmanın referans ettiği EBMT 2019 kılavuzunda talasemi hastaları için en erken 6. Aydan itibaren DFX tedavisinin 20 mg/kg/g ile başlanabileceği belirtilirken immunsupresif tedavi ile ilişkili bir kısıtlama getirilmemiştir. Şelasyon tedavisi başlanması kararı verilirken genellikle hastanın nakil ilişkili klinik durumu, transfüzyon ihtiyacının devam etmesi, şelasyon tedavisi tolere edebilmesi gibi faktörler göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır [1].

Oral şelasyon tedavisinin etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği konusunda uzlaşa sağlanmasına rağmen; tedavisinin başlanma koşulları ve sonlanımı için net tanımlanmış kriterler yoktur [19-22]. HCT sonrası hastalarda demir azaltma için ideal hedef bilinmemektedir. Angelucci talasemi hastalarında nakil sonrası dönemde ferritinin 300 ng/MI'nin altına düşürülmesinin önermektedir. Transferrin satürasyonunu normal aralıkta olduğunda dolaşımda reaktif demir oksijen türlerinin olmadığını bu nedenle transferrin satürasyonunun normal sınırlara gelmesinin demir yükünü azaltmada rasyonel bir sonlanım olacağını belirtiyor [23].

Kaynaklar

1. Atilla, E., S.K. Toprak, and T. Demirer, Current Review of Iron Overload and Related Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Turk J Haematol*, 2017. 34(1): p. 1-9.
2. Angelucci, E. and F. Pilo, Management of iron overload before, during, and after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*, 2016. 1368(1): p. 115-21.
3. Coates, T.D., et al., Management of iron overload in hemoglobinopathies: what is the appropriate target iron level? *Ann N Y Acad Sci*, 2016. 1368(1): p. 95-106.
4. Angelucci, E., Complication free survival long-term after hemopoietic cell transplantation in thalassemia. *Haematologica*, 2018. 103(7): p. 1094-1096.
5. Kupesiz, F.T., et al., Retrospective Evaluation of Relationship Between Iron Overload and Transplantation Complications in Pediatric Patient Who Underwent Allogeneic Stem Cell Transplantation Due to Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2020. 42(5): p. e315-e320.
6. Isidori, A., et al., Iron toxicity - Its effect on the bone marrow. *Blood Rev*, 2018. 32(6): p. 473-479.
7. Isidori, A., et al., Iron Toxicity and Chelation Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Transplant Cell Ther*, 2021. 27(5): p. 371-379.
8. Visani, G., et al., Deferasirox improves hematopoiesis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 2014. 49(4): p. 585-7.
9. Maradei, S.C., et al., Serum ferritin as risk factor for sinusoidal obstruction syndrome of the liver in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2009. 114(6): p. 1270-5.
10. Meyer, S.C., et al., Prognostic impact of posttransplantation iron overload after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013. 19(3): p. 440-4.
11. Pullarkat, V., et al., Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2008. 42(12): p. 799-805.
12. Shenoy, S., et al., Current Results and Future Research Priorities in Late Effects after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Sickle Cell Disease and Thalassemia: A Consensus Statement from the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23(4): p. 552-561.
13. Tenneti, P., A. Chojecki, and M.A. Knovich, Iron overload in the HCT patient: a review. *Bone Marrow Transplant*, 2021. 56(8): p. 1794-1804.
14. Li, C.K., et al., Early iron reduction programme for thalassaemia patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2000. 25(6): p. 653-6.
15. Jaekel, N., et al., Efficacy and safety of deferasirox in non-thalassemic patients with elevated ferritin levels after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2016. 51(1): p. 89-95.
16. Majhail, N.S., et al., High prevalence of iron overload in adult allogeneic hematopoietic cell transplant survivors. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008. 14(7): p. 790-4.
17. Majhail, N.S., H.M. Lazarus, and L.J. Burns, Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2008. 41(12): p. 997-1003.
18. Tanaka, H., et al., Gradually-Deteriorating Liver Function due to Iron Overload Over Four Years after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *J Clin Exp Hematop*, 2015. 55(2): p. 109-12.
19. Yesilipek, M.A., et al., A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Deferasirox after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with beta-Thalassemia Major. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. 24(3): p. 613-618.
20. Sivgin, S., et al., The oral iron chelator deferasirox might improve survival in allogeneic hematopoietic cell transplant (alloHSCT) recipients with transfusional iron overload. *Transfus Apher Sci*, 2013. 49(2): p. 295-301.
21. Inati, A., et al., One-year results from a prospective randomized trial comparing phlebotomy with deferasirox for the treatment of iron overload in pediatric patients with thalassemia major following curative stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, 2017. 64(1): p. 188-196.
22. Kupesiz, F.T., et al., Efficacy and Safety of Iron Chelation Therapy After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Thalassemia Patients: A Retrospective Observational Study. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2022. 44(1): p. e26-e34.
23. Emanuele Angelucci, M.J.B., Jr, MD. Thalassemia: Management after hematopoietic cell transplantation. Targets for iron removal 2022 Jan 13, 2022. [cited 2022 Jan 2022.]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/thalassemia-management-after-hematopoietic-cell-transplantation?source=history#H1173762552>.

İdyopatik Miyelofibroзда Allojenik Nakil: Kime? Ne zaman? Nasıl?

Dr. Hasan Atilla ÖZKAN

Yeditepe Üniversitesi, İstanbul

Miyelofibrozu kemik iliği fibrozu ile karakterize Philadelphia kromozomu negatif klonal bir miyeloproliferatif neoplazidir. Primer (denovo) veya sekonder (esansiyel trombositoz ve polisitemi vera zemininde) gelişebilmektedir. Primer miyelofibrozu (PMF) nadir bir hastalık olup insidansı 0,5-1,5/100.000/yıl ve ortalama görülme yaşı 67'dir. Klinik seyri indolen bir hastalıktan, fakat çoğunlukla ağır sitopeniler, transfüzyon bağımlılığı ve akut lösemiye dönüşümle seyreden progresif bir hastalığa değişkenlik gösterebilmektedir. Progrese olma ihtimali dolayısıyla morbidite ve mortalite riski yüksek hastaları tanımlayabilmek için bir çok prognostik skorlama sistemi geliştirilmiştir. JAK inhibitör tedavilerinin kullanıma girmesi heyecan yaratsa da, günümüzde halen tek küratif tedavi seçeneği allojenik hematopoetik kök hücre nakli (Allo-HKHN)'dir. Prognostik skorlama sistemleri nakil tedavisi önerilecek hastaların seçiminde kullanılmaktadır. JAK inhibitörlerinin tedavi stratejilerine girmesi, daha iyi komplikasyon yönetimi ve destek tedaviler ile Allo-HKHN daha güvenli hale gelmiştir. Bu durum nakle giden PMF hasta sayısına da yansımış olup EBMT verilerine göre 2014 yılında 515 vakadan 2018 yılında 748 vakaya artmıştır. Bununla birlikte ileri yaş, splenomegali, komorbiditeler ve hastalık evresi gibi çok sayıda birbirleri ile etkileşen zorlayıcı faktörler nedeniyle nakle gidilmeden önce doğru hasta seçimi ve doğru zamanlama için etraflıca düşünülmelidir.

Primer miyelofibrozu tanımlı hastalarda kime Allo-HKHN gerekli sorusunun yanıtı büyük oranda yaşam beklentisi <5 yıl olan yüksek riskli PMF hastalarını tanımlayabilmekte yatmaktadır. Bunun için elde edilebilecek tüm klinik, laboratuvar ve genetik bilgileri toplamak böylece nakil dışı tedaviler ile sağlanacak yaşam süresini anlayabilmek gereklidir. Risk sınıflandırma modellerine göre nakil dışı tedaviler ile yaşam beklentisi <5 yıl olan hastalar yüksek riskli PMF hastaları olarak tanımlanmıştır. Bunlar;

- DIPSS skoru Int-2 risk (4 yıl) ve yüksek risk (1,5 yıl)
- DIPSS plus skoru Int-2 risk (2,9 yıl) ve yüksek risk (1,3 yıl)
- MIPSS70 skoru yüksek risk (3,1 yıl)
- MIPSS70 plus v2 yüksek risk (4,1 yıl) ve çok yüksek risk (1,8 yıl)
- GIPSS skoru Int-2 risk (4,2 yıl) ve yüksek risk (2 yıl)
- MPN kişiselleştirilmiş risk skoru TP53/-17p/-5/-5q (2,4 yıl)

Bu risk gruplarından herhangi birine giren <70 yaş PMF tanımlı hastalara en uygun zamanda up-front Allo-HKHN uygulanması önerilmektedir. Ek olarak, <65 yaş Int-1 risk sınıfına giren hastalar arasında transfüzyon bağımlı anemi, periferik kan blast oranı <2%, DIPSS plus risk sınıflamasına göre kötü sitogenetik veya yüksek moleküler risk bulgularından birine sahip hastalara da upfront Allo-HKHN önerilmektedir. Gowin ve ark. yakın tarihli bir CIBMTR çalışmasında Allo-HKHN yapılan 551 PMF hastası ile nakil dışı tedaviler uygulanan 1377 PMF hastasının DIPSS risk sınıflamasına göre yaşam sürelerini karşılaştırmıştır. Yüksek transplant ilişkili mortalite (TRM) nedeniyle ilk yıl nakil dışı tedaviler daha iyi sonuç vermiştir. Ancak >1 yıl yaşam süresi (OS) analiz edildiğinde DIPSS Int-1 risk grubunda (HR, 2.64) ve DIPSS Int-2 ve yüksek risk grubunda (HR, 2.55) nakil grubunun istatistiksel olarak anlamlı derece daha uzun yaşam süresine sahip oldukları gösterilmiştir.

Her ne kadar Allo-HKHN Int-1 ve yüksek risk sınıfındaki PMF hastalarında OS uzatmış olsa da yüksek erken dönem TRM oranı ile halen bedel ödetmeye devam etmektedir. Relaps dışı mortalitenin en yaygın nedenleri GvHD (24%), organ yetmezliği (16%) ve enfeksiyonlardır (14%). Ek olarak graft yetmezliği ve yetersiz graft fonksiyonu insidansı da nispeten sıktır ve önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Bewersdorf ve ark.'nın yayımladığı yakın tarihli sistematik derleme ve meta-analizlerinde primer graft yetmezliği insidansı 7.3%, sekonder graft yetmezliği insidansı 5.9% ve total graft yetmezliği insidansı 10.6% olarak saptanmıştır. Bu konuda en çok suçlanan etken splenomegali varlığıdır. EBMT kronik maligniteler çalışma grubunun yakın geçmişte yayımlanan retrospektif çok merkezli çalışma sonuçları daha küçük dalak boyutuna sahip hastalarda nötrofil engraftman oranının daha yüksek olduğunu (87% vs 81%), nakil esnasındaki dalak boyutu arttıkça OS kıaldığını ve bunun dalak boyutu >15 cm (kot kavsi altında) olan hastalardaki artmış NRM riskine bağlı olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle dalak boyutunu ve varsa konstütisyonel semptomları azaltmak amacıyla JAK inhibitörlerinin Allo-HKHN'den en az 2 ay önce kullanılmaya başlanması gerektiği, nakilden 10-14 gün öncesinden her 3 günde bir 5 mg dozunda azaltmaya başlanması ve hazırlık rejiminden 1 gün önce kesilmesi önerilmektedir. JAK inhibitör tedavisine yanıt alınamayan durumlarda, her ne kadar yüksek peri-operatif mortaliteye (5-10%) sahip olsa da, transplant öncesi splenektomi daha uzun olaysız ve toplam yaşam süresi sağladığı gösterildiğinden seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Cerrahiye uygun olmayan hastalarda ise splenik irradiasyon denenebilir. Allo-HKHN adayı PMF hastalarında dikkate alınması gerekli bir diğer unsur ekstremiteler hematopoeze bağlı olarak gelişebilen pulmoner hipertansiyondur. Gupta ve ark. yakın zamanda yayımladıkları çalışmada pulmoner hipertansiyonu olan (>24 mmHg) PMF hastalarının olmayanlara oranla daha yüksek NRM (21.6% vs 7.1%) ve dolayısı ile daha kısa OS (58.9% vs 88.8%) sahip olduklarını göstermişlerdir.

Dolayısı ile risk sınıflandırma modellerine göre Allo-HKHN'den fayda görmesi beklenen <70 yaş PMF tanılı hastaların, her ne kadar optimal nakil zamanlaması bilinmese de, nakil öncesi dalak boyutlarının <15 cm ve pulmoner tansiyonlarının < 24 mmHg

olmasının sağlanması gerekliliği akla yatkin gelmektedir. Cipkar ve ark. 2022 yılına ait çalışmalarında matematiksel bir model kullanılarak DIPSS risk sınıfları için optimal nakil zamanını öngörmeye çalışmışlardır. Oluşturdukları modele göre her DIPSS risk sınıfı için optimal ortanca nakil zamanları şu şekildedir;

- Düşük DIPSS risk 38.8 ay (38.5-39.2 ay)
- DIPSS Int-1 risk 20.5 ay (20.21-20.71 ay)
- DIPSS Int-2 risk 16.6 ay (16.4-16.8 ay)
- Yüksek DIPSS risk 9.7 ay (9.5-9.9 ay)

Bu sonuçlar DIPSS Int-2 ve yüksek riskli PMF hastaları ile seçilmiş yüksek riskli Int-1 hastaları için kabul görmüş olan upfront Allo-HKHN görüşünü destekler niteliktedir. Yine düşük DIPSS risk sınıfındaki PMF hastaları için nakil seçeneğinin güvenle ertelenebileceği savını desteklemektedir.

HLA-eş akraba donör (MSD) ile yapılan allo-HKHN sonuçları HLA-eş akraba dışı (MUD) ve HLA uyumsuz akraba dışı (mMUD) nakil sonuçlarından üstün bulunduğu için tercih edilen donör tipi MSD'dür. Allo-HKHN yapılan 233 PMF hastası içeren bir CIBMTR çalışmasında Gupta ve ark. 5 yıllık OS MSD, MUD ve mMUD için sırasıyla 56%, 48% ve 34% saptamışlardır. Bu sonuçlara benzer olarak Polverelli ve ark. bir EBMT çalışmasında 5 yıllık OS MSD, MUD ve mMUD için sırasıyla 75%, 63% ve 29% bulmuşlardır. HLA-eş uygun donör adayı olmayan PMF hastalarında, don yıllarda diğer hematolojik malignitelerde gözlenen trende paralel olarak haploidentik nakil sayısında artış gözlenmiştir. EBMT çalışmasında Raj ve ark. haploidentik nakil ile makul bir 2 yıllık OS 56% elde ederken, graft yetmezliği 22% ve 2 yıllık NRM 38% ile yüksek olduğunu raporlamışlardır. Kunte ve ark. daha yeni tarihli çalışmalarında 2 yıllık OS, relapsız yaşam süresi (RFS) ve NRM sırasıyla 69%, 52% ve 21% olarak saptamışlardır. Literatür verileri ışığında donör tercih sıralaması MSD>MUD>mMUD/Haploidentik>Umbilikal kord şeklinde özetlenebilir. Kök hücre kaynağını araştırarak direkt bir çalışma olmamakla birlikte PMF graft yetmezliği riski yüksek bir hastalık olduğundan çoğu merkez kök hücre kaynağı olarak periferik kan hematopetik kök hücrelerini tercih etmektedir.

PMF tanılı hastalar için optimal hazırlama rejimi henüz tanımlanabilmiş değildir. Bu konuya ışık tutacak prospektif randomize bir çalışma raporlanmamıştır. Veriler orta-büyük ölçekli retrospektif çalışmalardan gelmekte-

dir. PMF hastalarının ortanca tanı yaşı 67 yıl olduğu göz önüne alındığında çoğunlukla indirgenmiş yoğunlukta (RIC) veya indirgenmiş toksisitede (RTC) hazırlama rejimlerinin kullanıldığı aşıkardır. McLornan ve ark.'nın 2224 PMF hastası içeren retrospektif EBMT çalışmasında MAC rejimi (781 olgu) ile RIC rejimi (1443 olgu) karşılaştırılmıştır. Sonuçta engraftman süresi, GvHD, TRM ve OS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Yalnızca RIC rejimi ile relaps insidansında artış trendi saptanmıştır. Son olarak 43 çalışma ve 8739 PMF hastası içeren bir ASTCT sistematik derleme ve meta-analizinde hazırlık rejimi yoğunluğunun ne 2 yıllık ne de 5 yıllık OS üzerine anlamlı bir fark yaratmadığı bildirilmiştir. Buna karşın hazırlık rejiminin nakil sonrası donör kimerizmi ve relaps riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Randomize bir çalışmada Busulfan-Fludarabin (BuFu) rejimi ile Thiopepe-Fludarabin (TFu) rejimi karşılaştırılmıştır. +100. Günde tam donör kimerizm oranları BuFu rejiminde 24% ve TFu rejiminde 68% bulunmuştur. Kümülatif relaps insidansı BuFu rejiminde 36%, TFu rejiminde 24% saptanmıştır. İki alkilye ajan kullanımının (Thiopepe-Busulfan-Fludarabin veya Busulfan-Fludarabin-Melfalan) >90% donör kimerizmi ve <20% relaps oranı ile daha iyi sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır. İkinci Allo-HKHN öncesi genel olarak Treosulfan bazlı hazırlık rejimleri kullanılması önerilmektedir.

GvHD profilaksisi PMF hastalarında kritik öneme sahiptir. Çoğunluğu geriatrik yaş grubunda olan PMF hastalarında GvHD riskinden kaçınmaya özellikle dikkat edilmelidir. Standart GvHD profilaksisi bir kalsinörin inhibitörü (CNI) (takrolimus veya siklosporin) ile Mtx veya MMF kombinasyonundan oluşur ve akraba dışı nakillerde bu kombinasyona ATG eklenir. Haploidentik nakillerde kullanılan PostCy'nin diğer nakil tiplerine de entegre edilmesi ile PMF tanılı hastalarda da CNI ve/veya ATG ile birlikte başarı ile kullanılmaya başlanmıştır. Salas ve ark. RIC Allo-HKHN sonrası CNI+ATG+ PostCy kombinasyonu ile GvHD, TRM ve relaps oranının daha düşük, OS daha uzun olduğunu raporlamışlardır. Morozova ve ark. da pilot çalışmalarında PostCY ve ruksolutinib kombinasyonu ile etkin bir GvHD kontrolü sağladıklarını bildirmişlerdir.

Özetle başarılı bir sonuç için hazırlama rejimi seçimi, donör ve kök hücre kaynağı seçimi ve GvHD profilaksi seçiminin transplant denklemi içinde aynı özen ile dikkate alınması gerekmektedir.

Lenfoma Otolog Kök Hücre Nakli Hazırlık Rejiminde BEAM ve Alternatifleri

Dr. Mehmet YILMAZ

Gaziantep Sanko Üniversitesi, Gaziantep

BEAM (carmustine [bis-chloroethylnitrosourea(BCNU)]-etoposide-cytarabine-melphalan) kemoterapisi lenfomalarda otolog kemik iliği transplantasyonu (ASCT) için standart rejimdir. Bu başlık altında günlük ASCT pratiğinde BEAM'e alternatif olarak kullanılan ve kullanılabilecek yüksek doz hazırlama rejimlerinden bahsedeceğiz.

Yüksek doz ICE (hdICE): 83 hastalık retropektif bir çalışma. Relaps/refrakter(R/R) Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma hastalarında yapılmış. hdICE BEAM ile karşılaştırılmış. BEAM kolunda 52 (%62.7), hdICE kolunda 31 hasta (37.3%). İnfüze edilen median CD34 BEAM kolunda $3,95 \times 10^6/kg$ (2, 25-15, 5) hdICE kolu $5,1 \times 10^6/kg$ (2, 1-16, 2) ($p=0,07$). ASCT sonrası The median neutrophil (11 vs.10 gün, $p=0,06$) ve platelet engraftment (13 vs.11 günler, $p=0,01$). hdICE grubunda engraftment daha hızlıydı ve transfüzyon ihtiyacı daha az görüldü. Fakat renal toksisite hdICE kolunda daha fazla görüldü. Median 59 aylık takip sonrası 5 yıllık PFS BEAM kolunda; %51.6, hdICE kolunda %48.8 $p=0,71$). 5 yıllık OS BEAM kolunda; %58. hdICE kolunda %54.8 ($p=0,93$) bulunmuştur (1). Başka bir çalışmada BEAM ve yüksek doz ICE (hICE) sonrasında OKHN olan 62 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak analiz edildi. R/R NHL ve HL. 62 hasta incelenmiş (29 NHL ve 33 HL olgusu). BEAM ($n=37$) ve hdICE ($n=25$) kemoterapisi almış. 3 yıllık DFS oranları; BEAM kolunda; %63±13 vs. hdICE kolunda; %42±15 ($p=0,187$), 3 yıllık OS oranları; BEAM; %56±8 vs. (hdICE; %58±10) ($p=0,781$) bulunmuştur. DFS ve OS açısından her iki kol karşılaştırıldığında arada anlamlı farklılık görülmemiştir. Bulantı/kusma (derece ≥ 2) (%84 vs. %44,7; $p=0,04$) ve mukozit (derece ≥ 2) insidansı (%13 vs. %3; $p=0,002$) hdICE grubunda daha yüksek oranda görüldü. hdICE alan hastalarda istatistiksel olarak derece ≥ 2 hepatotoksisite (%40 vs %2,7; $p<0,005$) ve derece ≥ 2 nefrotoksisite (%48 vs %2,7; $p<0,005$) daha fazla oranda gözlemlendi. hdICE grubunda veno-oklüzif hastalık (VOH) sıklığı ($n=4;25\%$) BEAM grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,01$). BEAM grubunda VOH görülmedi (2).

CEAM-Dex hazırlama rejimi; BEAM rejiminde Karmustin yerine cisplatin+deksametazon kullanılmış. R/R HL ve NHL, toplam 10 hasta (2 HL, 6NHL). Median takip süresi 19.1 ay. CR %70, 12 aylık OS < NHL %63, HL %10 Hematolojik toparlanma süresi; 17.6 ± 2.8 gün. Tüm hastalarda grade 3-4 nötropeni ve trombositopeni, 8 hastada transplant ilişkili enfeksiyon görülmüş. BEAM ile sonuçlar yakın, cost effective ve gelişmekte olan ülkeler için uygun bir tedavi olarak değerlendirilmiş (3).

BEAC hazırlama rejimi: EBMT veri tabanı retrospektif analiz edilmiş. BEAC kolunda ($n=383$), BEAM kolunda ($n=766$) hastaya tedavi verilmiş. Non-relaps mortalite (NRM) BEAC kolunda 25, BEAM kolunda 34 hasta. 1 yıllık kümülatif insidans NRM BEAC kolunda %4, BEAM kolunda %3 ($p=ns$). 2 yıllık relaps/progresyon hızı BEAC; %32 BEAM kolu %33 ($p=ns$). 2 Yıllık PFS ve OS; BEAC %63 %78, BEAM kolu %63 %77 ($p=ns$ for PFS and OS). Çalışma sonucunda BEAC rejiminin, BEAM'e alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (4).

BUCYVP16 (Busulfan, cyclophosphamide, ve etoposide) R/R NHL, retrospektif çalışma. BEAM ($n=269$) ve BUCYVP16 ($n=409$). BEAM kolu için 3.9, BUCYVP16 kolu için 4.3 yıllık takipte her iki grup arasında PFS, OS ve CIR yönünden fark görülmedi. Fakat multivariata analizde BEAM kolunda OS anlamlı bulundu (HR: 1.56, 95% CI 1.16-2.10) ($p < 0.01$) (5).

BUVYP16 hazırlama rejimi Relaps HL'da kullanılmış. BEAM (n = 128) ve BUCVYP16 (n = 105) hasta ve takiben ASCT yapılmıştır. Median takip süresi BEAM için; 4.2 yıl BUCVYP16; 3.8 yıl. 5 yıllık CIR BEAM; %29, BUCVYP16; %56 (P <.001). Median PFS ve OS BEAM kolunda ulaşılmadı. BUCVYP16 kolunda PFS; 2 yıl OS; 7.8 yıl olarak bulunmuştur. BEAM hazırlama rejimi BUCVYP16 rejimine göre PFS, OS ve relaps insidansı yönünden istatistik olarak daha anlamlı bulunmuştur. Bulgular relaps HL hastalarında BEAM rejiminin ASCT'da front-line hazırlama rejimi olarak kullanımını desteklemektedir(6).

CBV hazırlama rejimi (cyclophosphamide, VP-16 ve yüksek doz BCNU): R/R, NHL (69 hasta), HL (44) hasta bulunmaktaydı. CBV koluna 75, BEAM koluna 44 hasta dâhil edildi. BEAM kolundaki hastaların ortalama yaşları daha yüksek idi ve daha çok sayıda kemoterapi almışlardı. TRM CBV kolunda 18 BEAM kolunda 2 hastaydı. 7 hastada pnömoni, 4 hastada Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) gelişti. SOS CBV kolunda 11%, BEAM 0% (p = 0.048). Bu çalışmada CBV'ye bağlı TRM ve SOS BEAM'e göre daha yüksek bulundu(p = 0.02)(7).

BuEM hazırlama rejimi (Busulfex, etoposide and melphalan); R/R 87 Lenfoma hastası çalışmaya dâhil edilmiş. 64.7 aylık takipte 2 yıllık PFS/OS; BEAM kolunda %63.2/76.7, 42.7 aylık takipte BuEM kolunda 2 yıllık PFS/OS %65.6/79.8. HL'da BuEM kolunda daha iyi bir PFS ve OS elde edildi. BEAM kolunda; hızlı engraftment, azalmış enfeksiyon, azalmış mukozit ve KC toksitesi saptandı. BuEM kolunda daha düşük oranda eritrosit, trombosit ve G-CSF uygulamasına ihtiyaç duyuldu. BuEM NHL'de iyi tolere edildi, BEAM kadar etkili, kabul edilebilir toksisiteye sahip olduğu görüldü (8).

FEAM hazırlama rejimi: (Fetomustin, etoposide-cytarabine-melphalan): İtalyada 18 merkezin katılımı ve 1038 R/R HL ve NHL hasta, retrospektif olarak değerlendiriliyor. BEAM koluna 607, FEAM koluna 431 hasta alınıyor. Hazırlama rejimini takiben ASCT uygulanıyor. Hastaların %27'si HL, %14 indolent NHL ve %59 aggressive NHL. FEAM hazırlık rejimi ile gastrointestinal ve infeksiyöz toksisite, grade ≥ 3 oral mukozit oranları daha yüksek (BEAM = 31%'e karşı FEAM = 44%, P <.001), bulunmuştur. 100 günlük post ASCT, ORR; BEAM = %91, FEAM = %88%, (P =.42). 2 yıllık OS BEAM; %83.9,

FEAM; %95. 2 yıllık PFS; BEAM %70.3, FEAM; %67.4. BEAM ve FEAM survival ve hastalık kontrolü yönünden farklı görünmemekle beraber, fotemostin toksisitesi nedeni ile tatminkâr değildir (9).

BuCyE hazırlama rejimi (Busulfan, cyclophosphamide, ve etoposide). (CIBMTR registry). Toplam 32 merkez ve 207 hastanın dâhil edildiği çok merkezli bir çalışma. HL (n=66) NHL (n=141), 203 hastaya ASCT uygulanmış. 100 günlük TRM tüm hastalarda (203); %4.5, > 65 yaş %23.5, < 65 yaş %2.7 bulunmuş. 2 yıllık PFS; HL %33, DLBCL(n=63) %58, MCL (n=29) %77, FL (n=23)%43. 2 yıllık OS; HL %76, DLBCL(n=63) %65, MCL (n=29) %89, FL (n=23)%89 bulunmuş. 2 yıllık TRM BuCyE: %3.3, BEAM; %3.9 saptanmış. 2 yıllık PFS HL kolunda BuCyE, %33, BEAM kolunda %59, TRM ve OS fark yok. BuCyE ile <65 yaşından küçük hastalarda yeterli hastalık kontrolü sağlanabilmektedir. Fakat BEAM ile karşılaştırıldığında HL hastalarında PFS'in daha kötü olduğu görülmektedir (10). Sapelli ve arkadaşlarının BEAM ve BuCyE rejimlerinin R/R HL ve NHL'da etki ve toksisitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışma 122 hasta çalışmaya alınmış. İki grup arasında OS ve PFS yönünden fark görülmedi. Grade ≥ 2 mukozit BuCyE grubunda daha sık (p =.01) görülmüş. BEAM ve BuCyE iyi tolere edilmiş. Benzer toksisite ve OS sonuçlarına sahip oldukları için BuCyE, BEAM'e alternatif olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (11).

LEAM hazırlama rejimi (Lomustin, etoposide, cytarabine, melphalan): R/R 51 Lenfoma hastası, BEAM kolu (n=34), LEAM kolu (n=17). LEAM grubunda daha fazla (%35, %9, p = 0.045) kemo refrakter ve yüksek komorbidite riskine (%24, %9, p = 0.691) sahip hasta bulunmaktaydı. Grade 3 ve 4 oral mukozit (%67. vs. %64.7, p = 0.834) ve ishal (47%vs. 41.1%, p = 0.691) benzer bulundu. Her iki grup arasında engraftment, dökümanente enfeksiyon, antibiyotik kullanımı, toplam toksiste riski, hastanede kalış süresi, 100 günlük TRM açısından fark görülmedi. 2 yıllık OS (%61.7 vs. %62.7, p = 0.928), EFS (%44.6 vs. %41.1, p = 0.510) (BEAM ve LEAM sırasıyla). Bu nedenle LEAM kemoterapi rejiminin BEAM'e alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (12).

BeEAM hazırlama rejimi (Bendamustine etoposide, cytarabine, melphalan): R/R 43 Non-Hodgkin (n = 28) ve Hodgkin (n = 15) lymphoma hastası, phase 1-2 çalışma. 9

hasta faz 1, 34 hasta faz 2. İnfüze edilen 6×10^6 CD34⁺ cells/kg (range, 2.4-15.5). Tüm hastalarda, absolute neutrophil sayısı $>0.5 \times 10^9/L$, 10 gün. 100 gün TRM %0. 18 aylık median takipte %81 CR, 2 hasta yanıtız 6 hastada relaps gelişmiş (13). Rodendo ve arkadaşlarının, 18-70 yaş arası 60 hastada yaptıkları faz 2 çalışmada agresif lenfomalar (DLBCL, Grade 3B folliküler lenfomalar, PTCL), tüm hastalarda (bir hasta hariç) nötrofil engraftmanı ($>0.5 \times 10^9 /l$), 11. günde, trombosit engraftmanı ($>20 \times 10^9 /l$) 14. günde gerçekleşti. 100 gün NRM sırasıyla %3.3 ve %6.7 CR %75 (45 hasta), PR %10 (6 hasta), stabil hastalık 1, progressif hastalık 6 hastada gözlenmiş. 66 aylık takipte 24 hastada progresyon, 20 hasta kaybedilmiş, ASCT sırasında remisyon olmayan hastalarda OS kötü olarak bulunmuştur. 3 ve 5 yıllık PFS %75 ve %65 OS; %58 ve %51 olarak bulunmuştur. ASCT sırasında remisyon olmayan hastalarda OS ve PFS kötü olarak değerlendirilmiştir (14). Mantle cell lenfoma hastalarında BeEAM ile yapılan başka bir çalışmada; BeEAM koluna (n=60) BEAM (n=108) hasta alındı. 3 yıllık PFS; BeEAM ve BEAM (84%[73-96] vs. 63%[51-79], p = 0.03). OS; iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (p = 0.2). Alt grup analizinde daha önce indüksiyonda Rituximab-ARA-C ile tedavi edilen hastalarda BeEAM ile PFS BEAM'e göre daha üstün bulunmuştur (15). Hahn ve arkadaşlarının rejimlerini BeEAM (n=41), BEAM(n=86), retrospektif olarak karşılaştırdıkları çalışmada; 100 günlük TRM; BeEAM; %2.4 typhlitis %27, grade 3-4 mukozit %4.9, grade 3-4 nefrotoksiste %2.4 bulunmuştur. BeEAM rejimi tedavi maliyeti olarak ekonomik bulunmuş. 3 yıllık OS BeEAM; %71 BEAM; %78.1. 3 yıllık PFS BeEAM 74.1 BEAM. %71.3. Multivariate analizlerde 3 yıllık PFS ve OS yönünde anlamlı fark görülmemiştir(16).

MİTO-MEL hazırlama rejimi; R/R HL, Mito/Mel (n=108) ve BEAM (n=34) rejimleri karşılaştırıldı. Takip süresi; Mito-Mel=36 ay, BEAM=23 ay. ASCT sonrası 3 yıllık beklenen OS ve DFS Mito-Mel grubunda sırasıyla %86,1 ve %86.1, BEAM grubunda: %91.3 ve %76.5 bulunmuştur. Febril nötropeni Mito-Mel grubunda %50, BEAM grubunda; %91 oranında görülmüştür. Grade II ve üzeri hepatik, renal, gastrointestinal ve kardiyak yan etkiler her iki grupta benzer bulunmuştur. Pulmoner toksiste Mito-Mel grubunda %1.9, BEAM grubunda; %29.4 saptanmıştır (P <.001). Mito/Mel rejimi BEAM rejimi

kadar etkin ve pulmoner toksisite daha az görülüyor, alternatif bir tedavi rejimi olabileceği belirtilmiştir (17). BEAM; 60 (%59.4) ve Mito-Mel 41 (%40.6) toplam 101 lenfoma hastası ve takiben ASCT yapıyor. Hastalarda neutrofil engraftment BEAM;10 gün, Mito-Mel; 12. Günde gerçekleşti (p =.001). Mukozit, GIS toksisite, renal toksisite, hepatotoksite yönünden iki grup arasında fark görülmedi. 100. gün TRM BEAM; 2, Mito-Mel; 1 hastada gelişti. 1 ve 5 yıllık OS ve PFS yönünden iki grup arasında fark görülmedi (18).

BuMeITT hazırlama rejimi (busulphan, melphalan, thiotepa); BEAM (n = 48) ve BuMeITT (n = 59) toplam 107 hasta çalışmaya dâhil ediliyor. BEAM grubundaki hastaların BuMeITT grubuna göre median yaş; 59.7 vs 50.1, Evre ≥ III %88 vs %61), Yüksek IPI/FLIPI; score ≥ 3, %65 vs %19), ve Komorbidite index skoru (HCT-CI) (score ≥ 2, %40 vs %19). Grade 3-4 komplikasyonlar 10 hastada(%17) görüldü, BuMeITT kolunda 6 ölüm görüldü. BEAM kolunda ölüm görülmedi. BuMeITT kolunda CR 20/36 (%56) hastada BEAM kolunda CR 12/39 (%31) hastada elde edildi. IPI/FLIPI, HCT-CI, yaş ve hastalığın evresi, ölüm riski hesaplandığında relaps ve tedavi başarısızlığı benzer bulundu. BEAM rejimi eşit oranda etkili görünmekte fakat BuMeITT'den daha az toksik bulunmuştur (19).

Thiotepa tabanlı yüksek doz tedavi ve TEAM: Bu çalışmada Thiotepa tabanlı EBMT registry hazırlama rejimleri BEAM ile karşılaştırıldı. DLBCL (PCNSL hariç), follicular lymphoma (FL) ve Hodgkin lymphoma (HL) olmak üzere 14544 hasta (589 thiotepa ve 13 955 BEAM) çalışmaya dâhil edildi. Çalışma kriterlerini karşılayan 535 thiotepa ve 1031 BEAM kullanan hasta karşılaştırıldı. İki grup arasında OS, PFS ve CIR ile anlamlı bir farklılık görülmedi. Ayrıntılı analizde 47 TEAM (thiotepa, etoposide, cytarabine, melphalan) tedavisi alan hasta ile 75 BEAM alan hasta karşılaştırıldığında; OS, PFS, CIR, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz komplikasyonlar arasında anlamlı fark bulunamadı. Thiotepa tabanlı rejimler ile BEAM karşılaştırıldığında DLBCL, FL ve HL grupları arasında OS ve PFS'de anlamlı bir farklılık görülmedi. Bu sonuçlarla Thiotepa tabanlı rejimlerin BEAM'e alternatif olarak kullanılabilirliği belirtildi (20).

Thiotepa tabanlı rejim (mayo klinik deneyimi) (Primary Central Nervous System Lymphoma'da); Retrospektif çalışma, 56 PCNSL hastası çalışmaya alınıyor. BEAM; 25 hasta, carmustine (BCNU)/TT-tabanlı 31 hasta dâhil ediliyor. Tüm hastalar başlangıç indüksiyon tedavisi olarak yüksek doz MTX tedavisi aldılar. BCNU/TT grubun yüksek prognostik risk skorları, BOS'ta artmış protein düzeyleri ve yaşlı grup özellikleri mevcuttu. İki grup arasında PFS; BEAM %68.0%,

BCNU/TT, %65.5 (P =.99), OS: BEAM; %84.0, BCNU/TT; %81.6 (P =.95) bulunmuştur. Başlangıçta CR olan hastaların nakil sonrası 2 yıllık post transplant OS BEAM; %94.7, BCNU/TT: %90.5 saptanmıştır. Transplant öncesi hastalığın durumu yaşam süresini etkileyen önemli bir faktördür (21).

TECAM (thiotepa, etoposide, cyclophosphamide, cytarabine, and melphalan); R/R toplam 108 lenfoma hastası. HL (n=34) NHL(n=74) hasta. Median takip süresi 16 ay. Her iki grupta hematopoetik recovery, hastanede yatış süresi, transplant ilişkili enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz komplikasyonlar açısından benzerdi. İki grup arasında NRM ve CIR açısından anlamlı istatistiksel fark görülmedi. Öngörülen 2 yıllık PFS; TECAM; %55.7 BEAM: 52.9 (P =.811). 2 yıllık OS; TECAM; %55.9, BEAM: %67 (P =.238). TECAM ile tedavi lenfoma hastalarında ASCT öncesi etkili ve alternatif bir hazırlık rejimi olarak değerlendirilmiştir (22).

Kaynaklar

- Gunes AK et al. Conditioning Regimens for Relapsed/Refractory Lymphoma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: BEAM Versus High Dose ICE. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2021; 37:82–89.
- Esbah O et al. Finding the Optimal Conditioning Regimen for Relapsed/Refractory Lymphoma Patients Undergoing Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Comparison of BEAM and High-Dose ICE. *Turk J Hematol* 2016; 33:209-215.
- Magana Ana Lucia R et al. BEAM-Modified Conditioning Therapy with Cisplatin+Dexamethasone Instead of Carmustine Prior to Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Patients with Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Ann Transplant*, 2019; 24: 584-587.
- Robinson SP et al. High-dose therapy with BEAC conditioning compared to BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: no differences in toxicity or outcome. A matched-control study of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53:1553–9.
- Singer S et al. BEAM or BUCYVP16-conditioning regimen for autologous stem-cell transplantation in non-Hodgkin's lymphomas. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54:1553-1561.
- Singer S et al. BEAM versus BUCYVP16 Conditioning before Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25:1107-1115.
- Damaj G et al. Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. *Bone Marrow Transplant*, 2017; 52: 941–49.
- Sakellari I et al. Carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan versus a newly designed intravenous busulfan-based Busulfex, etoposide and melphalan conditioning regimen for autologous hematopoietic cell transplant: a retrospective matched-pair analysis in advanced Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 3071–3081.
- J. Olivieri et al. A Comparison of the Conditioning Regimens BEAM and FEAM for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Lymphoma: An Observational Study on 1038 Patients from Fondazione Italiana Linfomi. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24:1814–1822.
- Christofer Retal. Efficacy of Pharmacokinetics-Directed Busulfan, Cyclophosphamide, and Etoposide Conditioning and Autologous Stem Cell Transplantation for Lymphoma: Comparison of a Multicenter Phase II Study and CIBMTR Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016 July; 22(7): 1197–1205.

11. Sapelli J et al. BuCyE can safely replace BEAM as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in the treatment of refractory and relapsed lymphomas. *Leuk Res* 2021; 110:106689.
12. Sharma A et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. *Springerplus* 2013; 2: 489.
13. Visani G et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood* 2011; 118: 3419–3425.
14. Redondo A.M et al. Bendamustine as part of conditioning of autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma: a phase 2 study from the GELTAMO group. *British Journal of Haematology*, 2019; 184:797–807.
15. Hueso T et al. Bendamustine-EAM versus BEAM regimen in patients with mantle cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation in the frontline setting: a multicenter retrospective study from Lymphoma Study Association (LYSA) centers. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55:1076-1084.
16. Hahn L et al. BeEAM conditioning regimen is a safe, efficacious and economical alternative to BEAM chemotherapy. *Sci Rep*. 2021; 11(1):14071.
17. Yeral M et al. A Comparison of the BEAM and MITO/MEL Conditioning Regimens for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Hodgkin Lymphoma: An Analysis of Efficiency and Treatment-Related Toxicity. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20:652–60.
18. Gunes AK et al. Comparison of mitoxantrone-melphalan and BEAM conditioning regimens in patients with lymphoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2021; 17:1658-3876.
19. Zaucha R et al. High-dose chemotherapy with BEAM or Busulphan/Melphalan and Thiotepa followed by hematopoietic cell transplantation in malignant lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49:1899-906.
20. Sellner L et al. Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT. *Bone Marrow Transplantation* 2016; 51:212–218.
21. Khurana et al. Outcomes of Autologous Stem Cell Transplant Consolidation in Primary Central Nervous System Lymphoma: A Mayo Clinic Experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020; 26:2217-2222.
22. Patir P et al. A Retrospective Comparison of TECAM and BEAM Conditioning Regimens before Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Lymphoma Patients: Efficacy and Toxicity. *Exp Clin Transplant*. 2018. doi: 10.6002/ect.2017.0274.

Donör Seçimi: Tam Uyumlu Nakilden Haplo Nakile HLA Uyumunun Değerlendirmesi

Dr. Meltem KURT YÜKSEL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Allojenik kök hücre naklinde başarıyı etkileyen en önemli unsurlardan biri, doku tipi uyumudur. HLA tam uyumlu kardeş ya da akraba verici (tu-AV) optimal vericidir. HLA uyumlu kardeşi olmayanlarda tam uyumlu akraba dışı verici (tu-ADV) diğer seçenektir. Bunlar dışında bir antijen ya da allel uyumsuz AV ya da ADV (1ag/al-usz AV ya da ADV) de seçenekler dahilindedir. Son yıllarda haploidentik ≥ 2 antijen uyumsuz akraba vericilerin (HaploKHN) sayısı artmış ve doku tipi tam uyumlu AV ya da ADV nakiller kadar etkili olabileceği gösterilmiştir.

HKHN başarısını belirleyen yani hastanın uzun süreli sağkalımını etkileyen durumlar: graft versus host hastalığı (GVHH), engrafman yetmezliği, başta CMV olmak üzere enfeksiyonlar ve hastalık relapsı (GVL) dir. HLA uyumu ve uyumsuzluğunu değerlendirirken temel amaç gelişebilecek bu komplikasyonların önlenmesidir.

HLA moleküler tiplendirme yöntemlerinin gelişmesi, özellikle yeni nesil dizileme (NGS) kullanımı HLA lokusunun tüm sekans analizini tek basamakta vermektedir. Bu yöntem sayesinde; Avrupa da hastaların %50 sine tu-ADV; %20-30'una 9/10 (1ag/al-usz) ADV bulunabilmektedir, %20-30'u ise haplo verici ya da kordon kanı bankasına yönlenmektedir.

HLA daki uyum ya da uyumsuzluğa göre verici seçerken amaç: daha az immunojenik olan genotipi seçmektir. HLA gen bölgesi oldukça polimorfiktir ve yeni teknolojilerle farklı HLA allellerinin keşfi devam etmektedir. HLA allelik farklılıklarının T lenfositler tarafından tanınması "allorecognition" akut GVHD riskini ve mortaliteyi arttırmaktadır. Bu nedenle genotip olarak tam uyumlu donörden KHN yapmak altın standarttır.

Ancak genotipik tam uyumlu kardeş vericiden nakillerde de GVHD saptanmaktadır. Burada minör doku antijenleri sorumlu tutulmaktadır.

HLA uyumu ile ne kastedilmektedir?

HLA ya da MHC olarak da adlandırılan gen topluluğu, 6. Kromozomun kısa kolunda yer almaktadır. Resim 1 de 4Mb gen kompleksinin şematik haritası görülmektedir. Resimde her bir lokus yani A, B, C, DR, DQ, DP için tanımlanmış serotip, allel ve protein sayıları gösterilmiştir. Gen bölgeleri arasındaki iki paralel çizgi // genler arası mesafenin uzun olduğu ve rekombinasyonların sık görüldüğü bölgeleri ifade etmektedir. Bu şematik gösterim HLA polimorfizmini açıklamaktadır. HLA-A,-B,-C,-DRB1 ve DQB1 de gen bölgelerinin aynı olması 10/10 uyum, buna HLA-DPB1 de eklendiğinde 12/12 uyum ifade edilir. HLA-A,-B,-C,-DRB1 uyumu 8/8 olarak ifade edilir. DRB3/4/5 ve DQA1 ve DPA1 uyumsuzluklarının raporlanmasının gerekliliğine dair uluslararası bir uzlaşma yoktur. Ayrıca, donör tarana algoritmeleri DQA1 ve DPA1 antijenlerini içermez çünkü bu bölgeler, DQB1 ve DPB1 gen bölgeleri ile güçlü linkeage disequilibrium gösterir.

Hasta ve donör uyumu ve uyumsuzluğu, HLA tiplendirmesinin hangi yöntem ile yapıldığına, hangi gen bölgelerinin (lokuslerinin) değerlendirildiğine göre değişmektedir.

Örneğin, "yüksek rezolusyonlu tiplendirme", "dört basamaklı tiplendirme" ya da "allel seviyesinde tiplendirme" olarak ifade edilir. Ancak her merkezde aynı şekilde tanımlanmamaktadır. Bu, kavram kargaşasının önüne geçmek için, uzmanlar tiplendirme çözümlüğünün seviyesine göre standart tanımlamalar belirlemişlerdir:



Şekil 1. HLA gen bölgesinin şematik gösterimi (Kaynak: Hematologica 2016 Vol 101(6):680-687

Tablo 1’de HLA-Tiplendirme çözünürlüğüne göre hasta ve verici uyumu gösterilmektedir.

Patient	Donor	Compatibility high resolution exons 2+3 (cl.I) exon 2 (cl. II)	Compatibility allele level/ 2 nd field
A*02	A*02	potential match	potential match
A*02:01:01G ^a	A*02:01:01G	potential match	potential match
A*02:01P ^b	A*02:01P	match	potential match
A*02:01	A*02:06	mismatch	mismatch
A*02:06	A*02:126 ^c	match	mismatch
A*02:01:01G	A*02:09	potential match	potential match
A*02:01	A*02:09	match	mismatch
DRB1*14:01:01	DRB1*14:54:01	match	mismatch
A*02:01:01:01	A*02:01:01:01	match	match
A*02:01:01:01	A*02:26	mismatch	mismatch
A*02:01:01:01	A*02:01:01:02N	mismatch	mismatch
DRB1*11:BYCC (11:01/11:09/11:28)	DRB1*11:RDPB (11:01/11:95/11:97/11:100/11:117) ^d	potential match	potential match
DRB1*04:04	DRB1*04:VN (04:01/04:13/04:16/04:21) ^e	mismatch	mismatch
C*07:02:01G	C*07:02	match	potential match
C*07:02:01G	C*07:FEAU (07:02/07:50/07:66/07:74) ^f	match	potential match

^aNomenclature: G marks all the alleles with the same nucleotide sequence in the peptide binding site (including null alleles). Since A*02:01:01G includes five null alleles (A*02:43N/02:83N/02:305N/02:356N/02:608N) the patient and donor should be tested for these alleles -unless cell surface expression has been established by serological typing- before being categorized as matched at a high resolution level. ^bP denotes a string of alleles that encode the same protein sequence in the peptide binding site ($\alpha 1/\alpha 2$ domains for class I and $\alpha 1$ for class II alleles) as the first numbered allele in the group: A*02:126 differs from A*02:06 by a residue outside the peptide binding site. ^cthe DRB1 *11:01, *11:95, *11:97 and *11:100 share the same $\alpha 1$ domain but not DRB1 *11:117. ^dthis string of four alleles does not include DRB1 *04:04, this donor is therefore incompatible at locus DRB1. ^ethe C*07:02, *07:50, *07:66 and *07:74 alleles share the same $\alpha 1/\alpha 2$ domains protein sequence, as does C*07:02:01G, these four alleles are included in the C*07:02:01G group of alleles.

- 1- **Düşük çözünürlükte tiplendirme** ya da “birinci alan seviyesinde” tiplendirme yani ilk iki basamak ve ilk ayraç ile gösterim, diğer adıyla antijen seviyesinde tiplendirme, örneğin A*02;
- 2- **Yüksek çözünürlükte tiplendirme**, aynı “antijen bağlayan bölgeyi” paylaşan bir ya da bir grup alleli ifade eder. Antijen bağlayan bölge, Klas1 molekülü için alfa1 ve alfa2 parçalarından oluşur, ve exon2+3 tarafından kodlanır; Klas2 molekülü içinse alfa1 domain tarafından oluşturulur ve exon 2 tarafından kodlanır. “Örneğin A*02:01:01G tüm allelleri (n=52) içerir.

(2016 IMGT/HLA 3.23.0 yayınına göre); hepsi exon2+3 deki ortak nükleotid sekansını A*02:01:01 olarak paylaşır.

Alleller ya da allel grupları , ikinci ya da üçüncü alan seviyesinde tanımlanırlar; ikinci ve üçüncü ayraçtan sonraki ≥ 2 basamak sayısı ile ifade edilirler.

Antijen bağlayan bölge için; aynı protein sekansını kodlayan, allelerin nükleotid sekansları kısaca P ile gösterilir, örneğin A*02:01P

- 3- **Allel seviyesinde tiplendirme**; HLA genini kodlayan her bir nükleotid sekansının tanımlanmasıdır. Tüm basamaklar bir, iki, üç ve dördüncü alanlar ile gösterilir. Örneğin A*02:01:01:01.

"Null"allelere yani hücre yüzeyinde ekspres edilmeyen alleller sınıflandırılmazlar.

- 4- Intermediate seviyede tiplendirme: Düşük ya da yüksek çözünürlük arasında kalan tiplendirmeye verilen isimdir. Genellikle, ikinci alan seviyesinde tiplendirmenin yapıldığı, polimorfizm bölgeleri çalışılmaz.

Allojeneik donör seçimi

Akraba dışı donör seçimi

Allojeneik Kök Hücre Nakli (AKHN) hematolojik malin hastalıklar için küratif tedavi seçeneğidir.

2010 yılında NMDP (National Marrow Donor Program's Donor registry) verilerinde ırklara göre 8/8 donör bulma olasılıkları: Kafkas %51, Hispanik %30, Asyalı %2, Afrikoamerikan %17dir. Hematopoietik kök hücre kaynağının kemik iliği olduğu nakillerde (KIKHN) en iyi sağ kalım sağlayan uyum kombinasyonu: HLA -A-B-C-DRB1 yani 8/8 uyumdur. Bu dört antijen uyumu varlığında, tek HLA-DQ loküsündeki uyumsuzluk yan etki oluşturmamaktadır. 2010 yılı öncesi yapılan çalışmalarda aşağıdaki klinik olarak anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır.

1ag/al usz ADV nakillerde, HLA uyumsuzluğunun hangi lokusde olduğu önemlidir. Örneğin, donör ve alıcı arasındaki uyumsuzluk HLA-B ya da HLA-C de ise; HLA-A ya da DRB1 deki uyumsuzluğa göre, daha iyi tolere edilebilmektedir. Hematopoietik kök hücre kaynağının çevre kanı olduğu nakillerde (PKHN) de ise HLA-A-B-DRB1 deki uyumsuzluğun HLA-C deki uyumsuzluktan daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Uyumsuzluğun antijen seviyesinde (düşük rezolüsyonlu) ya da allel seviyesinde (yüksek rezolüsyonlu) olması mortalite riskini benzer oranda etkilemektedir. PKHN de tek istisna HLA-C deki uyumsuzluktur; HLA-C nin allel seviyesinde uyumsuzluğu mortalite ile ilişkili değildir. HKHN başarısını etkileyen diğer durum ise HKHN esnasında mevcut hastalığın durumudur: remisyon varlığı, kaçınıcı remisyonunda olduğu ya da aktif hastalık varlığı önemlidir. Birinci tam remisyonunda yapılan HLA tuADV ya da HLA 1ag/al -usz ADV arasında sağ kalım farkı vardır: uyumlu ADV nakillerde %9-10 sağ kalım avantajı gösterilmiştir. İleri evre hastalarda bu fark %3-5 oranındadır.

2016 yılı verilerine göre: HLA genotipik identik yani kardeş verici bulma olasılığı, hastaların %30'unda mümkün, kalan %70 hasta için alternatif donör; ADV, haplo, kordon kanı gereklidir. ADV kayıtlarında gönüllü 27 milyondan fazla verici mevcuttur. ADV donoru seçerken altın standart yüksek rezolüsyonlu HLA tiplendirmesi yapmaktır: HLA-A, -B, -C, -DRB1 ve DQB1 loküslerine bakılmaktadır (10/10 uyum) aranmaktadır. HLA A, -B-C -DRB1 lokuslerinden bir tanesinde tek bir farklılık transplantasyon sonrası komplikasyonlar ile ilişkilidir. Ancak, ileri evre hastalık ya da T hücre depleksyonu yapılmış nakillerde bu komplikasyon riski düşüktür. HLA DQB1 uyumsuzlukları daha iyi tolere edilir. Bazı HLA-C, DRB1 ve DPB1 farklılıkları daha az immunojeniktir.

ADV seçerken, yüksek çözünürlükte HLA haplotip frekanslarına göre hazırlanmış yazılımlar mevcuttur: HapLogic (NMDP), Optimatch (Germany), Easymatch (Fransa). Türkiyede ise yurtiçi taramalarda TÜRKÖK, yurt dışı taramalarda ise TRAN ve TRIS uygun donör aday (lar)ını belirlemektedir. 10/10 tam uyumlu verici bulunmadığı durumlarda 9/10 uyumlu alternatif donörlerden hangisinin seçileceği ya da alternatif donörlerinmi (kordonkanı ya da haplo) öncelikle tercih edilmesi gerektiği bilinmemektedir. Bu konuda randomize çalışmalar yoktur. Bu aşamada donör seçimini belirleyen unsurlar: transplantasyonun aciliyeti ve transplantasyonun tecrübesidir. Yayımlanmış makaleler değerlendirildiğinde özetle ADV seçiminde aşağıdaki özellikler dikkate alınmalıdır

- 1- Hasta ve donör HLA tiplendirmesi yüksek çözünürlükte olmalı, minimum HLA -A-B-C-DRB1-DQB1 (yani klas 1 için ekzon 2+3; klas 1 için ekzon 2) yapılmalı. Ancak "ikinci alan" seviyesinde tiplendirme de (yani peptid bağlayan bölge dışındaki polimorfizm) önerilir.
- 2- Brinci ya da ikinci alan seviyesindeki, dört gen bölgesindeki (HLA -A-B-C-DRB1) tek bir uyumsuzluk artmış akut GVHD ve mortalite ile ilişkilidir
- 3- HLA-A-B-C-DRB1-DQB1 gen bölgelerindeki birden fazla uyumsuzluktan kaçınılmalıdır
- 4- Uyumsuz nakillerde, donör tercihi yapmadan önce, allosensitize olan hastalarda donör spesifik antikorlar araştırılmalıdır.

- 5- HLA -A-B-C-DRB1 uyumsuz nakillerde, peptid bağlayan bölge dışındaki uyumsuzluklar (A*02:01/02:09) ya da T hücre reseptörü tarafından görülmeyen rezidüer (örn C*03:03/03:04) immunojenik kabul edilmemelidir
- 6- Allel uyumsuzluklarının, antijen uyumsuzluklarına tercih edilmesine dair kanıt yoktur
- 7- Eğer HLA-A-B-DRB1 uyumlu donör yok ise; potansiyel 9/10 donörü seçmeden önce, HLA-A antijen mismatch donör belirlenmelidir.
- 8- HLA-DQB1 ve DRB3/4/5deki uyumsuzluklar diğerlerine yeğlenir
- 9- İki veya daha fazla 10/10 tu ADV var ise, donör yaşı, ABO kan grubu uyumu ve HLADPB1 uyumu öncelikle tercih edilmelidir. Permisif HLA-DPB1 uyumsuzluğu T hücre epitop uyum algoritması ya da DP ekspresyonu (rs9277534 polimorfizmi) ile belirlenir. Pratik olarak, düşük düzeyde ekspres edilen HLADPB1 allelleri (DPB1*02,04,17), yüksek düzeyde ekspres edilenlere tercih edilmeli (DPB1*01,03,05,06,10,11,13,15,16,19). HLADPB1 uyumsuzluğu durumunda, hasta anti DP donör spesifik antikorlar açısından test edilmelidir
- 10- Uyumsuzlukların etkisi, altta yatan hastalığa, hastalık remisyon durumuna, GVHD profilaksi tipine, T hücre depleksyonu yapıp yapılmamasına ve hazırlama rejimine göre değişmektedir.

İrklara göre genetik farklılıklar nedeniyle, en uygun donör seçimi, tam uyumlu ya da uyumsuz nakillerde, HLA antijenlerine göre farklılık gösterebilir. Ülkeler, donör seçimi için kendi doku bankası verilerini kullanmaktadırlar, Japonya, Almanya ve Çin bu konuda kılavuz yayınlamışlardır. Örneğin, Çin kılavuzuna göre 8/10 uyumlu ADV de donör olabilmektedir.

Haploidentik donör seçimi

En iyi haploidentik donör seçerken, paylaşılmayan haplotipteki antijen uyumsuzluğunun sayısının önemli olmadığı gösterilmiştir. Hastada mutlaka anti HLA antikorlarının varlığı araştırılmalıdır; çünkü donör spesifik antikorların, engraftman yetmezliği ile direkt ilişkili olduğu ispatlanmıştır. Haploidentik nakillerde bir diğer önemli konu ise, KIR (Killer -Cell immunoglobulin like reseptör) ligandlarıdır. Bu ligandlar HLA

Bw4 ve HLA-C allelleridir: HLA-C1 (pozisyon 80de lizin) ve HLA-C2 (pozisyon 80de arginin). Doğal öldürücü hücrelerin (NK), antitümör etkilerini alloreaktivite aracılığıyla gösterdikleri uzun yıllardır bilinmektedir. NK ların alloreaktif olmaları, hasta hücresi yüzeyinde eksprese edilmeyen, inhibitör KIR spesifik HLA klassl epitoplarnı (Bw 4, C1, C2) eksprese etmeleri ile anlaşılır. Haplo verici seçiminde NIMA (Non-inherited maternal antijen) uyumsuz, KIR-ligand uyumlu verici tercih edilir.

Sonuç; HLA uyumu kadar uyumsuzluğunun özellikleri verici seçiminde önemli rol oynar. Donor seçimini, yaparken immünojenetik bölümleri ile iş birliği içerisinde olmak, donör ve hasta ile ilgili diğer klinik parametrelerin tümünü birlite değerlendirmek, AKHN başarısını arttıracaktır.

Kaynaklar

1. Jean Marie Tiercy Hematologica 2016 Vol 101(6):680-687
2. Mary Eapen, John E.Wagner Semin Hematol 2010 47:46-50.
3. Xiao-hui Zhang Zhang et al. J Hematol Oncol (2021) 14:145
4. Mohammad. Rafie et al Health Sci Rep. 2021;4:e282.
5. HD Ottinger et al Bone Marrow Transplantation, (1997) 20, 101-105
6. Monzr el Malki et al Bone Marrow Transplantation (2020) 55:409-418
7. Clemence Deteix et al Bone Marrow Transplantation (2020) 55:749-757
8. B File et al, BMT 2022

Otolog Nakil Sonrası Lenfoma Hastalarında İdame Tedavi: Kime ve Ne Zaman?

Dr. Murat ALBAYRAK

SBÜ, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Lenfomalarda yüksek doz tedavi (YDT) ve otolog kök hücre nakli (OKHN) sonrası hastalığın yeniden ortaya çıkması; tümör hücrelerini eradike etmede immün sistemin yetersizliği, kök hücre ürününün malign hücreler ile kontaminasyonu ve dirençli MRD varlığı sonucu oluşur.

İdame tedavisi; hastalık progresyonunu veya nüksünü önlemek için, düşük toksisite profilli ajanların uzun süreli ve düşük yoğunlukta kullanımı olarak tanımlanabilir. İdame tedavisinin sakıncaları: yaşam kalitesinde bozulma, maliyet artışı, ilaç toksisitesi, lojistik endişeler olarak ifade edilebilir (1,2,3).

Hodgkin lenfoma (HL) ve Nonhodgkin lenfoma (NHL)'da OKHN sık olarak uygulanmaktadır. Lenfomalarda YDT+OKHN sonrası en sık ölüm nedeni hastalık nüksüdür. Nüks genelde OKHN sonrası ilk 1-3 yıl içinde olur. OKHN sonrası idame tedavisi bu riski azaltmak için uygulanabilir. EBMT, ASBMT, CIBMTR'ın OKHN sonrası idame/konsolidasyon tedavileri ile ilgili konsensus önerileri var (1,2,3).

1. Hodgkin Lenfoma'da Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası İdame Tedavisi

HL, bütün Lenfomaların %10'unu oluşturur. Bu hastalıkta kür oranı %80 civarındadır. Relaps HL'da, 2. basamak kemoterapiyi takiben yapılan OKHN, nakil yapılan hastaların yaklaşık yarısı için küratif bir yoldur. OKHN sonrası relapsın habercisi olabilecek, kötü riskli hastalık parametreleri; primer refrakter hastalık, B semptomları, EN tutulum, evre IV hastalık, relaps-ta bulky hastalık varlığı, kurtarma rejimi sonrası PET pozitifliği, OKHN öncesi >1 kurtarma rejimi almış olmak şeklinde ifade edilebilir. Yüksek riskli HL olgularında OKHN sonrası idame tedavisi ile sonuçlarda belirgin düzelmeler olmuştur (4,5,6,7).

İmmünoterapi-Brentuximab Vedotin (BV)

BV; antikor (Anti-CD 30) ve ilaç konjugatıdır. OKHN sonrası konsolidasyon/idame tedavisi olarak çalışılmıştır. BV: günümüzde HL olgularında OKHN sonrası nüks veya progresyon riski olan hastalarda konsolidasyon/idame tedavisi olarak onaylı tek ajandır. AETHERA çalışması randomize, faz III, çok merkezli bir çalışmadır. Yüksek riskli (n=329), R/R HL olguları çalışmaya alınmıştır. Hastalar 2 kola (BV & plasebo) randomize edilmiştir. OKİT sonrası 30-45. günden itibaren 16 kür (3 haftada bir IV 1.8 mg/kg) BV verilmiştir. Medyan PFS BV kolunda daha uzun (43 ay vs 24 ay, p=0.0013) bulunmuştur (8).

Türkiye'den Akay ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 25 merkezden toplam 75 hasta çalışmaya dahil edildi. OKHN sonrası idame/konsolidasyon tedavisi olarak BV verildi. Medyan takip 26 ay idi. 2 yıllık PFS % 67.7 ve OS % 87.6 olarak bulundu. OKHN öncesi BV almış ve almamış olgularda sağkalım farkı saptanmadı (9).

ASBMT, EBMT, CIBMTR → BV naive cHL olgularında, yüksek risk faktörlerinden herhangi biri varsa OKHN sonrası BV konsolidasyon/idame tedavisini önermektedirler (16 kür). AETHERA çalışmasının 5 yıllık verileri yayınlandı. Konsolidasyon ile 5 yıllık PFS'de düzelmeye

% 59 vs %41, ≥ 2 risk faktörü olanlarda PFS faydası BV kolunda daha belirgindi. Ancak BV idame tedavisi ile OS faydası görülmüdü. Bu çalışmada OKHN öncesi BV alan hastalar dışlandı. 1. basamakta BV alan olgularda, OKİT sonrası konsolidasyon/idamenin faydası net olarak bilinmemektedir. AETHERA çalışmasında BV ilişkili en sık görülen yan etkiler; periferik duyuşal nöropati, periferik motor nöropati ve nötropenidir (8,10).

Sonuç olarak; yüksek riskli olgularda OKHN sonrası 30-45. günlerde başlanarak BV 1.8 mg/kg (Maksimum doz 180 mg) 3 haftada bir-16 kür kullanılması önerilmektedir. Ayrıca OKHN öncesi kurtarma rejimi olarak BV aldı ise OKİT sonrası 10 kür BV verilmesi önerilmektedir. Daha uzun süreli takip gerekli olsa da, OKİT sonrası BV ile progresyon ve ölüm riskinde % 50 azalma sağlanmaktadır.

İmmünoterapi-Pembrolizumab

Anti-PD-1 terapiler R/R HL'da etkilidirler. OKHN sonrası konsolidasyon ve idamede kullanımı giderek artmaktadır. Pembrolizumab (PD-1 blokörü): 20 mg İV (3 haftada bir) 8 kür olarak kullanımı önerilmektedir. Yapılan bir faz II çalışmada pembrolizumab R/R HL'da OKHN sonrası konsolidasyon tedavisi olarak kullanıldı. 18. ayda pembrolizumab idamesi alan hastaların hepsi hayatta (OS %100) ve CR oranı %82'si idi. Ayrıca 18. ayda PFS % 82 olarak bulundu. PD-1 blokörlerinin idamede kullanımı ile ilgili veriler oldukça umut vericidir. Ancak klinik çalışmalar dışında rutin kullanımını destekleyecek kanıtlar şu an için yeterli değildir (11,12).

NCCN klavuzu relapsta en az 1 risk faktörü olan hastalarda OKHN sonrası BV ile idame tedavisini öneriyor (AETHERA çalışması). Ayrıca OKİT sonrası idame tedavisi olarak halen devam eden çalışmalar var (Nivolumab + BV gibi) (7,8,13).

2. DBBHL'da Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası İdame Tedavisi

DBBHL'da OKHN sonrası nüks oranı %40-60'dır. Ritüksimab ile DBBHL'da erken idame çalışmaları ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir (14). CORAL çalışmasında OKHN sonrası idamede Ritüksimab [(n=122) 375 mg/m² (2 ayda bir-1yıl süre ile)] gözlem (n=120) kolu ile karşılaştırıldı. OS ve

PFS farkı görülmedi. EBMT lenfoma çalışma grubu, CIBMTR ve ASTCT verileri de bu sonuçlar ile uyumlu idi. Şu an için DBBHL'da OKHN sonrası R idamesi önerilmiyor (2,13).

OKİT sonrası PD-1 blokörü olarak Pidilizumab ile yapılan Çok merkezli bir faz II çalışmada (n=66) ORR %61 olarak bulundu (15). Halen DBBHL'da OKHN sonrası idame tedavisi olarak devam eden (Pembrolizumab, lenalidomid, bortezomib/vorinostat, ibrutinib) çalışmalar var.

3. Mantle Hücreli Lenfomada (MHL) Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası İdame Tedavisi

MCL, NHL'nın agresif bir alt tipidir. NHL vakalarının ~% 5-10'unu oluşturur ve son yirmi yılda insidansı artmaktadır. OKHN sonrası nüks olan olgularda OS yaklaşık olarak 2 yıldır. MCL'da OKHN sonrası R idame tedavisi ile ilgili veriler güçlüdür (3).

LyMA çalışması randomize prospektif, bir faz III çalışmadır (n=240). OKHN sonrası 3. ayda idame tedavisi başlandı ve R → 375 mg/m² (Her 2 ayda bir 3 yıl) gözlem kolu ile karşılaştırıldı.

	R idamesi	Gözlem	p değeri
PFS	% 83	% 64	p < 0.001
OS	% 89	% 80	p=0.04

LyMA çalışması ile R ve cytarabin içeren indüksiyon rejimi sonrasında upfront OKHN yapılan MCL olgularında, OKİT sonrası R idamesinin PFS ve OS avantajı gösterildi. Bu sonuçlar daha önce yapılan retrospektif çalışmalar ile uyumlu idi (3). Yine Graf SA ve arkadaşlarının çalışmasında da R idame kolu lehine PFS ve OS avantajı gösterildi (16).

EBMT, CIBMTR, ASBMT (ASTCT) konsensus paneline göre; R ve Cytarabin temelli indüksiyon rejimi sonrasında konsolidasyon amaçlı OKHN yapılan olgularda, OKHN sonrası R idamesinin (2 ayda bir) 3 yıl boyunca, kabul edilemez toksisite veya hastalık progresyonu gelişinceye kadar verilmesi önerilmektedir (16,17). 2021 NCCN klavuzunda da R idamesi 3 yıl boyunca 8 haftada bir verilmesi kategori-1 düzeyinde önerilmektedir.

4. Foliküler lenfomada (FL) Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası İdame Tedavisi

FL'da OKHN sonrası R idamesinin yeri net değildir. EBMT tarafından yapılan prospektif randomize bir çalışmada (n=280), daha önce R almamış ve OKHN sonrası R idamesi alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ritüksimab 375 mg/m² (her 2 ayda bir 4 doz) gözlem kolu ile karşılaştırıldı. 10 yıllık PFS → % 54 vs % 37 (p=0.12) idi. Ancak OS farkı yoktu (% 73 vs % 68) (1).

Bourcier J ve arkadaşlarının yaptığı 67 vakalık retrospektif çalışmada da benzer sonuçlar elde edildi. OKHN öncesi tüm hastalar R+KT almıştı. Bu çalışmada R idamesi 3 ayda bir 2 yıl verildi (18).

	R idamesi	Gözlem	p değeri
3 yıllık PFS	% 86	% 46	p=0.0045
3 yıllık OS	% 96	% 80	p=0.059

EBMT, CIBMTR ve ASBMT konsensus paneli; daha önce R almamış, nükslenmiş ancak kemosensitiv olan FL olgularında OKHN sonrası R idamesini önermektedirler (13). Ancak günümüzde OKHN öncesi R kullanmamış FL'lı hasta neredeyse yoktur. OKHN öncesi R kullanmış FL olgularında ve OKİT sonrası R idamesi ile ilgili veriler yeterli değildir. Bu konuda güncel prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ancak yine de konsensus paneli, daha önceden R veya diğer anti-CD 20 kullanmış ve R direnci olmayan olgularda, veriler eksik olmasına rağmen OKHN sonrası R idamesinin kullanımını tavsiye etmektedirler (13).

5. Lenfomalarda OKHN Sonrası İdame Tedavisi Olarak Devam Eden Çalışmalar (16)

Sonuç olarak; HL'da OKHN sonrası relaps riski yüksek olgularda konsolidasyon/idame tedavisi verilmelidir. DBBHL'da R idamesi standart değildir, klinik çalışma kapsamında verilebilir. FL'da OKHN sonrası R idamesi net değil, verilebilir. MCL'da ise veriler güçlüdür. R idamesi verilmelidir. Bortezomib idamesi PFS'de düzelme sağlamakla birlikte nadiren kullanılır (YE ↑).

Agent	Mechanism of action	Disease	Registry number	Clinical trial
Lenalidomide	Immune modulator	MCL	NCT02354313	Phase III study of lenalidomide maintenance vs observation following ASCT
		DLBCL, FL, MCL, HL	NCT01575860	Phase I/II study of lenalidomide maintenance following ASCT
		HL	NCT01207921	Pilot study of lenalidomide maintenance following ASCT
Bortezomib	Proteasome inhibitor	DLBCL, FL, MCL	NCT00992446	Phase II study of bortezomib and vorinostat maintenance therapy following ASCT
		MCL	NCT01267812	Phase II study of bortezomib and rituximab maintenance therapy following ASCT
Ixazomib	Proteasome inhibitor	MCL	NCT02632396	Phase I/II study of ixazomib post-transplant maintenance
Ibrutinib	BTK inhibitor	MCL	NCT02242097	Phase II study of ibrutinib maintenance following intensive induction therapy
		MCL	NCT02858258	Phase III study of rituximab/ibrutinib/Ara-C containing induction with allocation to ASCT, ASCT with ibrutinib maintenance, or ibrutinib maintenance alone
		DLBCL (non-GCB)	NCT02443077	Phase III study of ibrutinib or placebo with high-dose chemotherapy and ASCT followed by ibrutinib or placebo maintenance
Temsirolimus	mTOR inhibitor	MCL, HL, CD20+ B-cell lymphoma	NCT01665768	Phase II study of everolimus and rituximab maintenance following ASCT
Pembrolizumab	Anti-PD1 monoclonal antibody	HL, DLBCL	NCT02362997	Phase II study of pembrolizumab maintenance therapy following ASCT
Obinutuzumab	Anti-CD20 monoclonal antibody	MCL	NCT02896582	Phase II study of obinutuzumab + DHAP induction followed by ASCT and obintuzumab maintenance
Anti-CD19 CAR T-cell	T-cell-mediated cytotoxicity	DLBCL	NCT01840566	Phase I study of anti-CD19 CAR T-cell therapy following high-dose therapy and ASCT
Anti-CD30 CAR T-cell	T-cell-mediated cytotoxicity	HL, CD30+ lymphomas	NCT01316146	Phase I study of anti-CD30 CAR T-cell therapy following high-dose therapy and ASCT

Kaynaklar

- Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(13):1624-30.
- Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. 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* 2012; 30(36):4462-9.
- Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(13):1250-60.
- Satwani P, Ahn KW, Carreras J et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50(11):1416-23.
- Collins GP, Parker AN, Pocock C et al. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014;164(1):39-52
- Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2017;6:1352-8.
1. Moskowitz AJ, Herrera AF, Beaven AW. Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Keeping Pace With Novel Agents and New Options for Salvage Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:477-486.
- Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1853-62.
- Akay OM, Ozbalak M, Pehlivan M, et al. Brentuximab vedotin consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with high-risk Hodgkin lymphoma: Multicenter retrospective study. *Hematol Oncol* 2021;39(4):498-505.
- Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood* 2018;132(25):2639-42.
- Kline J, Godfrey J, Ansell SM et al. The immune landscape and response to immune checkpoint blockade therapy in lymphoma. *Blood* 2020;135(8):523-33
- Armand P, Chen YB, Redd RA et al. PD-1 blockade with pembrolizumab for classical Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Blood* 2019;134(1):22-29.
- Kanate AS, Kumar A, Dreger P et al. Maintenance Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas After Autologous Transplantation: A Consensus Project of ASBMT, CIBMTR, and the Lymphoma Working Party of EBMT. *JAMA Oncol* 2019; 5(5): 715-22
- Culos KA, Gatwood KS, Byrne M et al. Maintenance Strategies After Hematopoietic Cell Transplantation. *Pharmacotherapy* 2020;40(8):727-40.
- Armand P, Nagler A, Weller EA et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2013;31(33): 4199-206
- Riedell PA and Bishop MR. Post-autologous transplant maintenance therapies in lymphoma: current state and future directions. Review. *Bone Marrow Transplantation* 2018;53(1):11-21
- Graf SA, Stevenson PA, Holmberg LA et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2015; 26(11): 2323-8
- Bourcier J, Gastinne T, Leux C et al. Rituximab maintenance after autologous stem cell transplantation prolongs response duration in non-naïve rituximab follicular lymphoma patients: a single institution experience. *Ann Hematol* 2016;95(8):1287-93

İmmün Yetmezliklerde Nakil Endikasyonları: Hangi Hastada Ne Zaman?

Dr. Musa KARAKÜKCÜ
Erciyes Üniversitesi, Kayseri

Kalıtısal İmmün Yetmezlikler, nadir bir grup heterojen hastalıktır. Şu anda 400'den fazla monogenetik immün yetmezlik tanımlanmıştır ve giderek artan bir şekilde immün yetmezliklerde genetik tanı artmaktadır. Verilerinin prospektif çalışmalarından ziyade gözleme dayalı olması, hastaların geniş klinik heterojenliği, immün yetmezlik hastalarının transplantasyonu için kesin olarak tanımlanmış endikasyonları ve protokolleri önermenin henüz mümkün olmadığı anlamına gelir. Mevcut kılavuzlar, yayınlanmış verilere, merkez deneyimine ve uzman görüşlerine dayalı öneriler sunmaktadır.

Hematopoietic Kök Hücre Nakli (HSCT) veya diğer hücresel tedavilerin lehinde veya aleyhinde verilen karar son derece zorlayıcı olabilir. Bu karar klinik durum, geçmiş ve mevcut enfeksiyonlar, immünofenotip, genotip, otoimmün belirtiler, mevcut ve gelecekte beklenen organ hasarı, aile öyküsü ve hastalıkla ilgili aile deneyimi, yaşam kalitesi, psikolojik ve sosyal faktörler gibi birçok faktörü dikkate alarak verilmelidir.

Bu hastalar için yüksek çözünürlüklü, allel seviyesi HLA-A, -B, -C ve -DRB1, -DQB1 tiplemesi tüm donörler için zorunludur. Akraba olmayan donörler için, 10/10 alel seviyesinde uyum altın standarttır. Son on yılda immün yetmezlik hastalarında HSCT sonuçları, gelişmiş HLA tipleme teknolojisi ve dolayısıyla donör seçimi, HSCT komplikasyonlarının daha iyi yönetimi ve ayrıca gelişen destekleyici tedaviler nedeniyle farklı donör tipleri için sürekli olarak iyileşmiştir. MUD ile elde edilen sonuçlar giderek iyileşmiş ve artık tam uygun kardeş donörlerinin (MSD) sonuçlarına benzer sağkalım oranlarına yaklaşmıştır. Bununla birlikte, MUD ile daha yüksek HSCT komplikasyon oranları, çoğu durumda HLA tam uyumlu kardeşlerin ilk olarak seçiminin uygun olduğunu göstermektedir. İmmün yetmezliklerin genetik temeli göz önüne alındığında, aile donör taramasında özellikle geç veya değişken başlangıçlı klinik prezentasyonlu hastalıklarda, aday donörün aynı genetik kusurdan etkilenip etkilenmediğini veya bazı hastalıklarda taşıyıcı olup olmadığını kontrol etmek gereklidir.

Son yıllarda, uyumsuz aile ve akraba dışı donörlerle yapılan HSCT cesaret verici sonuçlar sunmakta ve uyumlu bir donörün yokluğunda makul bir alternatif olarak düşünülmelidir. Ancak bu nakillerde daha yüksek oranda komplikasyon (enfeksiyonlar, greft yetmezliği vb.) meydana gelebilir. Bu nedenle ve genel olarak immün yetmezlik hastaları için, uyumsuz donörle transplantasyon yalnızca bu prosedürlerde deneyime sahip merkezlerde yapılmalıdır. Yayınlanmış verilere ve katılımcı IEWP merkezlerinden edinilen deneyimlere dayanarak, TCR α/β deplete ve deneyim az olmasına rağmen T replete PT-Cy MMFD, MMUD veya Haploidentik yapılacak transplantasyon için iki öneridir. CD34 pozitif seçimi yalnızca seçili SCID hastalarında bir seçenek olarak önerilir.

Hastalık tipine özel öneriler

Şiddetli Kombine İmmün Yetmezlik (SCID)

SCID bozulmuş T-lenfosit farklılaşması ile karakterize heterojen bir kalıtsal hastalık grubudur. Altta yatan tüm gen bozuklukları, T hücresi olgunlaşmasındaki önemli adımları etkilerler. Tipik vakalar, otolog T lenfositlerin ($<300/\mu\text{l}$) olmaması ve yetersiz T-lenfosit

proliferasyonu ile karakterize edilirken, B lenfositleri ve NK hücrelerinin lenfopoezi değişken şekilde etkilenebilir. SCID fenotipik olarak B+/B- ve NK+/NK- SCID olarak ikiye ayrılır.

Bir yenidoğan tarama programında veya bilgilendirici bir aile öyküsü ile tespit edilmezse, SCID'li hastalar yaşamın ilk yılında ciddi, tekrarlayan ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarla başvururlar. Enfeksiyonlara geniş bir viral, fungal, bakteriyel ve fırsatçı enfeksiyöz ajan yelpazesi neden olur. Erken tanının prognoz üzerindeki güçlü etkisi nedeniyle, birçok ülkede yenidoğan taraması uygulanmaktadır.

Bu hastalarda gerek tarama programları ile gerekse klasik metodlarla tanı sonrası uygun donör taranmalı ve en uygun donör ile bir enfeksiyon gelişmeden hasta nakle alınmalıdır.

Hastaların deneyimli ve özel merkezlerde yönetilmesi gerekir. Devam eden enfeksiyonların agresif bir şekilde tedavi edilmesi önemlidir. İmmünoglobulin replasman tedavisi ve PJP profilaksisi verilmesi gerekirken, birçok durumda beslenme durumuna özel dikkat gösterilmesi gerekir. Enfeksiyon durumunda zamanında tedavi için düzenli bulaşıcı hastalık tarama ile HSCT hazırlanırken hastaların izole edilmesi gerekir. CMV pozitif bir anneden emzirmeden kaçınılmalıdır ve canlı aşılardan yasaktır. Hasta tanıdan önce Bacille Calmette Guerin (BCG) aşısı almışsa, semptom yokluğunda iki antimikobakteriyel ilaçla profilaktik tedavi, BCG-tis durumunda ise dört ilacın terapötik uygulaması önerilmiştir. GVHD'den kaçınmak için kan ürünlerinin transfüzyondan önce ışınlanması gerekir.

SCID tanısı konulduktan sonra, uygun bir donörün belirlenmesine acilen ihtiyaç vardır. Tam uygun bir kardeşten yapılan HSCT altın standarttır. Diğer eşleşen akraba donörler (MRD) de aynı şekilde düşünülebilir. Eşleşen aile içi donör yokluğunda, seçim 10/10 MUD bulunmasına bağlı olacaktır. Donör bulmadaki gecikme ile hastanın klinik durumu kötüleştiğinde veya uygun donörlerin yokluğunda, haploidentik bir aile donöründen HSCT veya uyumlu akraba olmayan bir kordon kanı tercih edilebilir. Hızlı bir genetik tanı şiddetle arzu edilir ve özellikle radyosensitif bozukluklarda en iyi HSCT yaklaşımını tasarlamaya yardımcı olabilir. Kök hücre kaynağı ile ilgili olarak,

çoğu merkez, manipüle edilmemiş greftler için kemik iliğini seçer, ancak TCRAβ/B depleasyonu veya CD34+ kök hücre seleksiyonu gibi greft manipülasyonlarının gerekli olduğu durumlarda periferik kan kök hücreleri tercih edilebilir. SCID'de uyumsuz donörler kullanılırken haplo PT-Cy yaklaşımıyla ilgili deneyim azdır ancak yukarıda bahsedilen tedavi seçeneklerinin yokluğunda düşünülebilir.

T-B-NK- SCID (ADA, PNP, AK2)

Bu grubun en tipik örneği ADA eksikliğidir. ADA eksikliğinde, allojenik HSCT ile birlikte, 2016 yılında lisanslanan Enzim Replasman Tedavisi (ERT) ve gammaretroviral gen tedavisi dahil olmak üzere üç terapötik seçenek mevcuttur. ERT, kliniği ciddi olan hastaların ilk tedavisi ve hücre tedavilere köprü oluşturmak için önemli ve hazır bir araçtır, ancak uzun süreli tedavi için önerilmez. HLA tam uyumlu aile donörü mevcutsa, çoğu merkez hazırlama rejimi veya GVHD profilaksisi olmadan bir greft infüzyonunu tercih edebilir. Bu stratejinin, çoğu hastada stabil bağışıklık fonksiyonlarına (B hücreleri dahil) ve kalıcı tedaviye yol açtığı, ancak miyeloablative hazırlama rejiminin kullanılmasının B hücre engraftmanını iyileştirdiği gösterilmiştir.

AK2 eksikliği (Retiküler Disgenezi) olan hastalarda, hazırlama rejimi olmadan transplantasyon, özellikle haploidentik transplantasyonda greftin in vitro T-hücre depleasyonu ile yüksek primer greft yetmezliği riski bildirilmiştir.

T-B+ NK-SCID (JAK3, IL2RG)

NK hücrelerinin yokluğu ve T hücre farklılaşmasındaki erken duraksama, greft reddi riskini ortadan kaldırarak miyeloablasyon yokluğunda T hücrelerinin yeniden oluşturulmasına izin vererek, donörden yalnızca T hücreleri ile split kimerizme yol açar. Bununla birlikte, yaşam boyu immünoglobulin replasmanı gerektiren çoğu hastada B hücre rekonstitüsyonu oluşmayabilir. Ek olarak, timopoez zamanla azalacak ve muhtemelen uzun vadede klinik olaylarla ilişkili olarak, naif T hücre sayımlarında ilerleyici düşüşe yol açacaktır. Genoidentikal donörlerden yapılan HSCT, B hücreleri yeniden yapılandırması ve uzun vadeli timik olaylar ile bu kuralın istisnasıdır ve miyeloablasyon olmadan HSCT'nin uygulanması- na izin verir.

T-B-NK+ SCID (RAG 1/2, DCLRE1C, LIG4, PRKDC, NHEJ1 (cernunnos/XLF))

Alıcı NK hücrelerinden alloreaktivite ve timik nişler için rekabet bir dereceye kadar miyeloablasyon gerektirecektir.

DCLRE1C (Artemis) ile ilişkili T-B-NK+ SCID hastalarına özel dikkat gösterilmesi gerekir. Hazırlama rejiminde alkilleyici ajanların kullanımının, mikrodonti veya dişlerin yokluğu, daha kısa boy ve genç yaşlarda hafif böbrek yetmezliği gibi uzun vadeli klinik problemlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hazırlama rejimi kullanımında bu uzun vadeli sorunlar ile miyeloablasyon olmadan yapılan nakilde greft yetmezliği riski arasında karar vermek gerekir.

T-B+ NK+ SCID (IL7RA, CD3 (D,E,Z), CD45, CORO1A)

B hücreleri hastada mevcut olduğu için B hücreleri ve miyeloid engraftman B hücre işlevi için gerekli olmayabilir. Bununla birlikte, bu grup için diğerleriyle aynı mantık kullanılarak, stabil miyeloid engraftmanlı T hücre fonksiyonu, split kimerizme kıyasla daha iyi uzun vadeli genel bağışıklık fonksiyonunu sağlayabilir.

Maternal T hücrelerinin klinik semptomlar (egzantem, diyare, karaciğer hastalığı), potansiyel organ hasarı ve greft reddi riski nedeniyle transplantasyondan önce kontrol edilmesi gerekir. Bu durum erken seroterapi, CSA veya Takrolimus gibi immüno-supresif ilaçlar ve hazırlama rejimindeki (Fludarabine) immüno-supresif ilaçlarla yönetilebilir.

Hipomorfik SCID ve Omenn Sendromu

Bu grup immün yetmezlikler SCID ile ilişkili genlerdeki hipomorfik mutasyonlardan kaynaklanırlar. RAG1 ve RAG2'deki mutasyonlar, bu geniş fenotip aralığıyla en sık ilişkili olanlardır. SCID genlerinde hipomorfik mutasyonların yokluğunda, özellikle terapötik etkisi nedeniyle Di George sendromu tanısı düşünülmelidir.

Omenn sendromu erken başlangıçlı jeneralize deri döküntüsü, alopesi, hepatosplenomegali, poliadenopati, hipereozinofili ve yüksek IgE ile karakterizedir. Bu durum, başta deri ve bağırsak olmak üzere hedef organlara ulaşan aktive otolog T hücrelerinin oligoklonal genişlemesi ile ilgilidir,

ayrıca karaciğer ve akciğer de etkilenebilir. Gelişme geriliği, zayıf beslenme durumu ve ishal sık görülür. Bakteriyel sepsis insidansı, değişen deri ve bağırsak bariyerleri nedeniyle yüksektir.

HSCT öncesi immüno-supresyon, cilt ve gastrointestinal infiltrasyon ve inflamasyonu kontrol etmek için sıklıkla gereklidir. Steroidlerle uzun süreli zararlı tedaviden kaçınmak için siklosporin A veya alemtuzumab ile seroterapi önerilebilir. GVHD riskini artırabilecek donör T hücrelerinin aktivasyonunu önlemek için HSCT sırasında devam eden inflamasyondan kaçınılmalıdır. Omenn sendromunda hazırlama rejimi zorunludur. Omenn hastalarında HSCT, yüksek oranda endotelial toksisite ile ilişkilidir ve defibrotid profilaksisi düşünülebilir.

Hipomorfik SCID'li hastalar klinik ve immünolojik olarak çok heterojendir. Klinik başlangıç gecikebilir ve hastalar otoimmünite ve granülom ile başvurabilir. Heterojen CID kategorisine ait olan bu hastalarda rezidü bağışıklık önemlidir. Miyeloablatif ancak azaltılmış toksisite hazırlama rejimi genellikle tercih edilir, ancak komorbiditeler tam miyeloablasyonun kullanımını engelleyebilir.

Radyosensitif İmmün Yetmezlikler

DNA ligaz 4 eksikliği, Cernunnos-XLF eksikliği veya Nijmegen Breakage sendromu gibi radyosensitif bozukluklara bağlı kombine immün yetmezlikleri olan hastalar, SCID için yenidoğan taraması ile tespit edilebilir veya immün yetmezlik, otoimmünite, miyelodisplazi veya malignite, özellikle lösemi veya lenfoma ile ortaya çıkabilir ve transplantasyon gerektirir. HSCT rutin olarak önermek için çok az veri bulunmaktadır. Özellikle, HSCT'yi izleyen bu hastaların uzun vadeli sonuçlarının henüz belirlenmediği ve HSCT için endikasyonun, riskler ve faydaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden ve muhtemelen konsültasyondan sonra sadece vaka bazında ayarlanması gerektiğine dikkat edilmelidir.

Ataksi Telenjektazi'li hastalar için az sayıda HSCT raporu vardır. Bununla birlikte, AT hastalarının yaşadığı ilerleyici nörolojik bozulma göz önüne alındığında, şu anda bu hastalar için rutin HSCT'ye yer yoktur. HSCT için düşünülenlerin çoğunda kemoterapi gerektiren lenfo-hematolojik malignite olacağından, HSCT bu hastalar için rutin olarak önerilemez.

Kombine İmmün Yetmezlik (CID)

Kombine immün yetmezlik (CID), SCID ile karşılaştırıldığında, genellikle bir B hücresi defektinin eşlik ettiği daha az kantitatif veya fonksiyonel T hücresi defekti ile karakterize bir immün yetmezlik kategorisini temsil eder. CID, izole bir immün bozukluk (örn., CD40 Ligand eksikliği, Bare Lenfosit Sendromu, CD27-CD70 eksikliği, DOCK 8 eksikliği) veya ilişkili veya sendromik özelliklere sahip immün bozukluklar (örn. Wiskott Aldrich sendromu (WAS), otozomal dominant anhidrotik) olarak ortaya çıkabilir. İmmün yetmezlikli ektodermal displazi (AD EDA-ID) veya yukarıda tarif edilen radyosensitivite bozuklukları da CID olarak ortaya çıkabilirler.

HSCT öncesi enfeksiyöz komplikasyonların kontrolü veya daha da iyisi önlenmesi ve organ hasarı, önemli otoimmünite, kronik (EBV) enfeksiyon veya malignite gelişmeden önce HSCT yapılması, HSCT ile ilgili daha az komplikasyon ve daha üstün sonuç ile sonuçlanmıştır.

Kronik Granüloamatöz Hastalık (CGD) ve Diğer Fagositoz Hastalıkları

HSCT, kronik granüloamatöz hastalık (CGD) ve lökosit adezyon eksikliği (LAD) gibi nötrofil bozuklukları için iyi bilinen ve tek tedavidir. CGD için HSCT'nin sonucu konservatif tedaviden üstündür. Yakın tarihli bir IEWP çalışması, özellikle uyumlu donörlerle ve daha genç yaşta transplantlar yapıldığında, CGD'de mükemmel genel ve olaysız sağkalım bildirmiştir. LAD'de yakın zamanda yapılan bir uluslararası çalışmada, tam uyumlu donör HSCT'de mükemmel sağkalım bildirilmiştir. CGD'de olduğu gibi, nakil sırasında inflamasyon, greft yetmezliği ve aGVHD riski üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir.

X-CGD'de, inflamatuvar ve otoimmün semptomları olabileceğinden, taşıyıcı aile donörlerinden genellikle kaçınılmalıdır. Diğer uygun donörlerin yokluğunda, fonksiyonel testler ve X inaktivasyon çalışmaları ve dikkatli bir analizden sonra kadın taşıyıcılar donör olarak kabul edilebilir.

HSCT, hastalıkla ilişkili organ hasarının başlangıcından önce mümkün olduğunca erken düşünülmelidir.

Osteopetroz

Allojenik HSCT, infantil osteopetrozlu hastalar için tercih edilen bir tedavidir, ayrıca ara formlara sahip (yaşlı) hastalarda da HSCT düşünülebilir.

Spesifik alt tiplerdeki hastalarda HSCT kontrendikasyonu mevcuttur

(a) RANKL mutasyonlu osteoklast ekstrasik formları ve (b) OSTM1 veya CLCN7'deki mutasyonlara bağlı nörodejeneratif formlar.

OSTM1 mutasyonlu tüm hastalar değişmez bir şekilde şiddetli nörodejenerasyon geliştirecek olsa da, CLCN7 mutasyonlu hastaların yaklaşık %50'sinde bu durum söz konusudur. Gelişimsel gecikme, gelişme geriliği ve oldukça spesifik EEG değişiklikleri, nörodejeneratif hastalığın erken belirtileridir.

Küçük bebeklerde VOD ve pulmoner arteriyel hipertansiyonu sıkırtı ve profilaksi düşünülebilir. Haplo transplantasyon için T replete yaklaşım tavsiye edilmektedir. Bu protokol daha sağlam bir engraftman sağlayabilir. Osteopetroz transplantlarında hastalığa özgü yan etki riskinin yüksek olması nedeniyle, osteopetrozda HSCT, özellikle haploidentik donörler kullanıldığında, yalnızca deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

Hemofagositik Lenfositik Lenfositik (HLH)

Primer HLH'nin altında yatan genetik nedenden bağımsız olarak, HSCT hastalık remisyonu, genel sağkalımda kilit bir faktör olmaya devam etmektedir. Bu hastalarda HSCT için, genellikle hastalık kontrolünü sağlamak ve HSCT'ye zamanında ulaşmak çok önemlidir. HSCT'den önce HLH'yi kontrol etmek için yüksek oranda immün ve miyelosupresif ilaçlar kullanılır ve bunlar çoklu organ toksisitesi ve enfektif komplikasyonlarla ilişkilidir. Alemtuzumab ve hedefe yönelik yeni tedaviler bu toksisiteyi azaltabilir ve hastaların HSCT öncesi durumunu iyileştirebilirler. Anti IFN gama antikörlerinin ve JAK-inhibitörlerinin etkinliğinin henüz ileriye dönük çalışmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir. VOD, bu hasta grubunda, esas olarak tedaviye bağlı toksisite ve hastalık nedeniyle yaygındır ve 18 aylıktan küçük veya karaciğer tutulumu olan 18 aylıktan büyük bebeklerde profilaktik defibrotid kullanımı önerilmektedir.

Tarihsel olarak miyeloablatif bir rejim kullanıldığında HSCT sonrası sonuçlar çok iyi değildi. Ancak azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri ile ve HSCT öncesi daha iyi

HLH kontrolü ile çoğu primer HLH bozukluğu için önemli ölçüde sonuçlar iyileşmiştir. Stabil tam donör kimerizmi arzu edilir. Treosülfan ve melfalan bazlı rejimlerden sonra miks kimerizm daha sık görülür. Nakil sonrası çoğu hastada %20-30 üzeri T-hücre kimerizmi, hastalık nüksetmesine karşı koruma sağlamak için yeterlidir.

XIAP eksikliği olan hastalarda prognoz, RIC rejimleri ile nakil yapılan primer HLH formlarından önemli ölçüde daha kötü olduğundan, burada özel olarak söz edilmesi gerekir. Bu hastalar özellikle alkilleyici ajanlara karşı hassastır ve yüksek mortaliteye yol açan şiddetli GVHD geliştirebilirler. Ancak, HLH remisyondaysa ve azaltılmış bir rejim kullanılıyorsa, HSCT sonrası sağkalımın %86 ile %100 arasında olduğu bildirilmektedir. Bir seride HLH reaktivasyonunun hastaların %50'sine kadar meydana geldiği bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Lankester AC, Albert MH, Booth C, et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Sep;56(9):2052-2062.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *J Clin Immunol.* 2020;40:66-81.
3. Bakhtiar S, Salzmann-Manrique E, Blok HJ, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in leukocyte adhesion deficiency type I and III. *Blood Adv.* 2021;5:262-73.
4. Marciano BE, Zerbe CS, Falcone EL, et al. X-linked carriers of chronic granulomatous disease: illness, lyonization, and stability. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:365-71.
5. Neven B, Diana JS, Castelle M, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for primary immunodeficiencies and inherited disorders in children. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2019;25:1363-73.
6. Albert MH, Hauck F, Wiebking V, et al. Allogeneic stem cell transplantation in adolescents and young adults with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:298-301.
7. Bakhtiar S, Shadur B, Stepensky P. The evidence for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for congenital neutrophil disorders: a comprehensive review by the Inborn Errors Working Party Group of the EBMT. *Front Pediatr.* 2019;7:436.

Kronik Lenfositik Lösemi Tedavisinde Allojeneik Kök Hücre Naklinin Yeri

Dr. Olga Meltem AKAY

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Yakın zamana kadar kronik lenfositik lösemi (KLL), 1) pürin analoglarına direnç; 2) kemoimmünoterapi (KİT) sonrası 2 yıl içinde nüks; 3) 17p del/TP53 mutasyonu varlığı durumlarından bir veya daha fazlasını karşıladığında yüksek-risk olarak kabul edilmekteydi. Ancak günümüzde BCR inhibitörleri (BTK ve PI3K inhibitörleri) ve BCL2 inhibitörlerinin kullanıma girmesi ile geleneksel KİT temelli yüksek-risk tanımı, daha yoğun veya deneysel tedavi ihtiyacı olan KLL hastaları için kullanılamamıştır. Yüksek-riskli KLL'nin yeni tanı kriterleri, ASBMT (American Society for Blood and Marrow Transplantation) ve EBMT/ERIC (European Society for Blood and Marrow Transplantation / European Research Initiative on CLL) tarafından güncellenmiştir (2,3).

Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) KLL'li hastalarda kür potansiyeli sağlayan tek tedavi seçeneğidir. Graft-versus-lösemi (GVL) aktivitesi ile etkilidir ki bu etkinin kanıtları; 1) AKHN sonrası relaps tedavisinde donör lenfosit infüzyonunun etkili olabilmesi 2) AKHN sonrası immünsüpresif tedavi dozunun azaltılması ile tümör yükünün azaltılabilmesi 3) Primer olarak GVL etkisine dayanan nonmiyeloablatif AKHN ile uzun süreli remisyon sağlanması şeklinde sıralanabilir (4-7).

Hedefe yönelik ilaçların onay alması ile KLL'de AKHN sayıları belirgin olarak azalma göstermektedir. Nonmiyeloablatif ve RIC AKHN stratejileri, miyeloablatif rejimlere göre genel sağkalım avantajı sağlamaktadır ve daha az toksiktir. EBMT tarafından AKHN yapılan 2589 KLL hastasının uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde, 2-yıllık ve 10-yıllık genel sağkalım sırasıyla %62 ve %35, 2-yıllık ve 10-yıllık olaysız sağkalım sırasıyla %49 ve %28'dir. Beşinci yılı olaysız geçiren hastalarda 10. yılda olaysız kalma olasılığı %79 olarak raporlanmıştır (8). Alman KLL Çalışma Grubunun 90 KLL/SLL hastasını dahil ettiği çalışmanın 10 yıllık takip sonuçları incelendiğinde, 10-yıllık relaps dışı mortalite, relaps insidansı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %20, %46, %34 ve %51 olup TP53 varlığının sağkalımı etkilemediği gösterildi. Bu çalışmada da, 6.yıl analizde yaşayan 32 hasta için progresyonsuz sağkalım %79 olarak bildirilmiştir (9). Sonuç olarak, KLL'de AKHN yapılan hastaların yaklaşık %30'u "hedeflenmiş" GVL etkisinden uzun süreli olarak faydalanmaktadır.

Hedefe yönelik tedavilerin AKHN'in etkinlik ve güvenliğini etkilemediği gösterilmiştir. Roeker LE ve ark.larının yaptığı çalışmada, AKHN öncesi 1 (n=40) veya ≥2 (n: 25) yeni ajan kullanan, ve ibrutinib (n=33) veya venetoclax (n=23) kullanan hastalar arasında progresyonsuz ve genel sağkalım arasında fark saptanmamıştır (10). Kim HT ve ark.larının 108 yüksek-risk KLL hastasını dahil ettikleri çalışmada 30 hasta AKHN öncesi hedefe yönelik tedavi aldı. Hedefe yönelik tedavi alan hastalar ile nakil öncesi KİT alan hastaların 3-yıllık PFS ve 3-yıllık OS sonuçları benzer idi (sırasıyla p=0.3 ve p=0.22) (11). İdelalisib de AKHN öncesi köprü tedavisi için bir opsiyon olarak kullanılabilir. Ancak ilacın otoimmün aracılı yan etkileri nedeniyle AKHN'den en az 1 ay önce kesilmesi ve akut GVHH semptomlarının yakın takibi önerilir (12).

Haploidentik donörler ve kord kanı hücreleri KLL'de alternatif kök hücre kaynaklarını oluşturmaktadır. Haploidentik KHN sonuçları HLA-uyumlu donörler ile yaklaşık olarak benzerdir. EBMT'nin 117 KLL hastasını dahil ettiği retrospektif bir çalışmada olguların %38'ine GVHH profilaksisi olarak posttransplant siklofosfamid (PTCY) uygulanmıştır. PTCY ve diğer GVHH profilaksi rejimleri arasında genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım, relaps dışı mortalite ve relaps

insidansı açısından fark saptanmamıştır (13). RIC akraba dışı kord kanı transplantasyonu yapılan 68 yüksek-risk KLL/SLL hasta grubunda, 3-yıllık relaps dışı mortalite, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sırasıyla %39, %45 ve %54 olarak saptanırken 3-yıllık GVHH oranı %32 bulunmuştur (14).

Richter sendrom (RS)'unda, antrasiklin tedavisine objektif yanıt veren hastalarda AKHN önerilmektedir. Tanı konulduktan hemen sonra hastalar nakil açısından değerlendirilmek ve uygun verici belirlemek için vakit kaybetmeden nakil merkezlerine yönlendirilmelidir. RS'lu 10 hastayı içeren tek merkezli bir çalışmada, 4-yıllık genel sağkalım, relaps dışı mortalite ve relaps insidansı sırasıyla %50,%40 ve %10 olarak bulunmuştur (15).

Yüksek-risk KLL'in Yeni Sınıflandırması ve AKHN Önerileri (2,3)

ASBMT: KLL risk sınıflaması

Standart risk: 17p del ve/veya TP53 mutasyonu ve/veya kompleks karyotip ve/veya Del11q yokluğu

Yüksek risk: 17p del ve/veya TP53 mutasyonu ve/veya kompleks karyotip varlığı

ASBMT: Allojeneik kök hücre naklinin kullanımına ait öneriler

Standart risk: 1) BCR inhibitörü ile yanıt-sızlık veya progresyon

Yüksek risk: 1) 2 sıra tedaviye yanıt-sızlık ve BCR inhibitör tedavisine objektif yanıt

2) BCR inhibitörü ile yanıt-sızlık veya progresyon ve yanıt durumuna bakılmaksızın BCL-2 inhibitörü alan

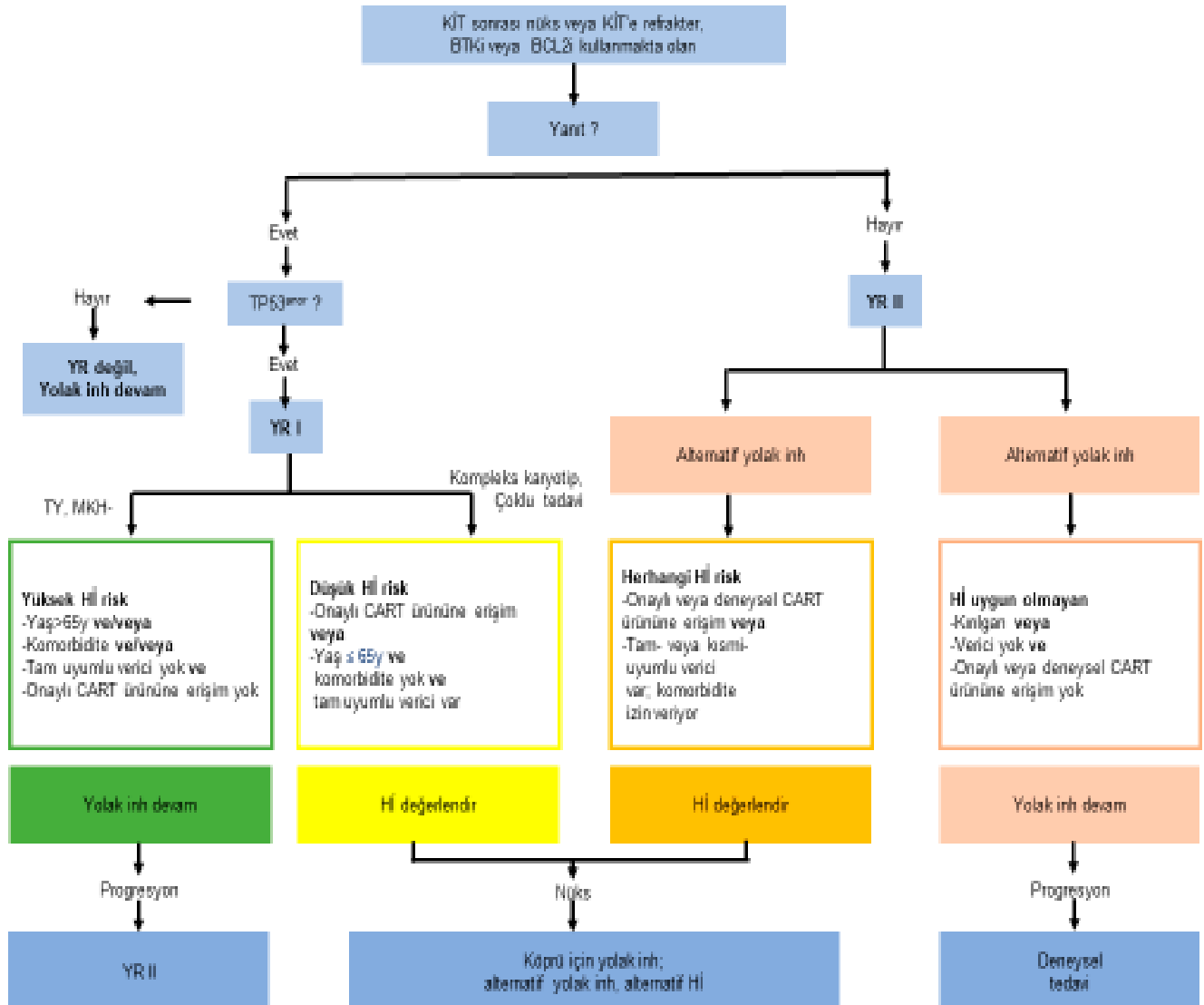
3) Antrasiklin tedavisine objektif yanıt veren richter transformasyonu

EBMT/ECIL: KLL risk sınıflaması

Yüksek-risk-I, kemoimmünoterapi dirençli: TP53 anormalliği bulunan ve kemoimmünoterapiye yanıt-sız, ancak ilk yolak inhibitörüne (BCRi veya BCL2i) yanıt veren

Yüksek-risk-II, kemoimmünoterapi ve yolak inhibitörü dirençli: TP53 durumundan bağımsız olarak kemoimmünoterapiye ve ilk yolak inhibitörüne (BCRi veya BCL2i) yanıt vermeyen

EBMT/ECIL: Kemoimmünoterapiye dirençli transforme olmayan KLL tedavi algoritması için Şekil 1'e bakınız.



Şekil 1. EBMT/ECIL - kemoimmünoterapiye dirençli transforme olmayan KLL tedavi algoritması
KIT, kemoimmünoterapi; YR, yüksek risk; TY, tam yanıt; MRH, minimal kalıntı hastalık; Hİ, hücreli immünoterapi

CAR-T hücreleri KLL tedavisinde hücreli immünoterapi alternatifi olarak umut vericidir. Porter ve ark., 14 relaps refrakter KLL hastasında CTL019 CAR-T hücreleri kullanarak 18-ay genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı sırasıyla %71 ve %28.6 olarak bildirmiştir. Tam yanıt elde edilen hiçbir hastada nüks izlenmedi ve minimal kalıntı hastalık (MKH) negatif idi. Turtle ve ark. ise, ibrutinibe yanıtız 24 relaps refrakter KLL hastasında JCAR014 CAR-T hücreleri kullanarak 18-ay genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımı sırasıyla %71 ve %28.6 olarak bildirmiştir. 7/12 (%58) hastada kemik iliğinde MKH negatif idi.

İbrutinib'in KLL'deki T-hücre defektini düzelterek CAR-T tedavisi etkinliğini artırdığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur.

Kaynaklar

1. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007;21(1):12.
2. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Hamadani M, et al. Clinical practice recommendations for use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia on behalf of the guidelines committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(12):2117.
3. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, et al; European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood* 2018;132(9): 892.
4. Gribben JG, Zahrie D, Stephans K, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; 106:4389.
5. Rondon G, Giralt S, Huh Y, et al. Graft-versus leukemia effect after allogeneic bone marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:669.
6. Marks DI, Lush R, Cavenagh J, et al. The toxicity and efficacy of donor lymphocyte infusions given after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 100:3108.
7. van Gelder M, de Wreede LC, Bornhauser M, et al. Long-term survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(3):372.
8. Kramer I, Stilgenbauer S, Dietrich S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk CLL: 10-year follow-up of the GCLLSG CLL3X Trial. *Blood* 2017; 130(12):1477.
9. Roeker LE, Dreger P, Brown JR, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *Blood Adv* 2020; 4:3977.
10. Kim HT, Shaughnessy CJ, Rai SC, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after prior targeted therapy for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2020; 4:4113.
11. Schetelig J, Chevallier P, van Gelder M, et al. Idelalisib treatment prior to allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic lymphocytic leukemia: a report from the EBMT chronic malignancies working party. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56:605.
12. van Gorkom G, van Gelder M, Eikema DJ, et al. Outcomes of haploidentical stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a retrospective study on behalf of the chronic malignancies working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2018;53(3): 255.
13. Xavier E, Cornillon J, Ruggeri A, et al. Outcomes of cord blood transplantation using reduced-intensity conditioning for chronic lymphocytic leukemia: a study on behalf of Eurocord and Cord Blood Committee of Cellular Therapy and Immunobiology Working Party, Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, and the Societe Française de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8): 1515.
14. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Stingo FE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Richter syndrome: a single-center experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18(1):e35.

Kronik Graft versus Host Hastalığı Yönetimi: Güncel Tedaviler Temelinde Yaklaşım

Dr. Şahika Zeynep AKI
Başkent Üniversitesi, Ankara

Kronik graft versus host hastalığı (kGvHH) allojeneik kök hücre nakli (AKHN) sonrası geç dönem nüks dışı morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Hasta, verici ve nakil ilişkili faktörlere bağlı olarak %30- 50 oranında görülmektedir. Nakil sonrası kGvHH gelişme süresi ortalama 7,5 ay (5,4- 11,2 ay) olup genellikle ilk 1 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır (1). Hastaların %5-10'unda kGvHH ilişkili klinik bulgular 1 yıl sonrası geç dönemde ortaya çıkabileceği için nakil sonrası uzun dönem takiplerin 3- 6 aylık dönemlerde devam etmesi gerekmektedir.

Çoklu organ tutulumunun eşlik ettiği, heterojen ve pleomorfik klinik bulgular ile karakterize, otoimmün hastalıkları taklit eden bir durumdur. Tutulan organ ve dokular arasında cilt, gözler, ağız, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğer, kas- iskelet sistemi, eklem ve fassialar, saç ve tırnaklar, genital doku ve lenfo- hematopoetik sistem yer almaktadır. Kronik GvHH gelişen hastalarda metabolik sendrom, renal ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, enfeksiyonlar ve ikincil kanserler gibi geç dönem komplikasyonların görülme riski artmaktadır.

İnflamatuar ve fibrotik süreçlerin izlendiği kGvHH patofizyolojisinde graft kaynaklı alloreaktif T hücreler, aberan B hücre aktivasyonu, timik disfonksiyon, regülatuar T hücrelerde yetersizlik, makrofaj aktivasyonu ve profibrojenik sitokinler rol oynamaktadır (2). Kompleks ve dinamik mekanizmaların rol oynadığı kGvHH biyolojik olarak 3 fazdan oluşmaktadır; 1- doku hasarı ilişkili erken inflamasyon fazı 2- timik hasar ve kronik inflamasyon fazı 3- doku tamiri ve fibrozis. Olguların %30'unda kGvHH de novo olarak öncesinde akut GvHH olmaksızın ortaya çıkmaktadır.

Kronik GvHH'da tedavinin hedefi; klinik bulguların kontrol altına alınması, hastalık ilerleme bulgularının engellenmesi, geri dönüşümsüz doku hasarının ve fonksiyon kaybının engellenmesi, şiddetli hastalık formunun oluşmasına engel olmak ve tedavi ilişkili olumsuz etkileri en düşük düzeyde tutabilmektir.

Hafif klinik bulguların eşlik ettiği hastalarda lokal tedavi tercih edilirken, orta- şiddetli kGvHH'da topikal tedaviye ek olarak sistemik immunosupresif (IS) tedavi önerilmektedir. Akut GvHH sonrası ilerleyici şekilde gelişen kGvHH, şiddetli hastalık formu, G-CSF ile mobilize periferik kök hücre kullanımı, kadın verici- erkek hasta kombinasyonu, verici ile HLA uyumsuzluğu, tutulan organ/doku sayısının artması ve tanıda trombositopeni olması tedavi yanıtı açısından olumsuz risk faktörleri olarak gösterilmiştir (3,4).

Kronik GvHH'da başlangıç tedavisini bugün için tek ajan kortikosteroidler (genellikle 1 mg/kg/gün dozunda) veya kortikosteroidlerin kalsinörin inhibitörleri (CNI) ile kombinasyonu oluşturmaktadır. Bugüne kadar yapılan randomize çalışmalarda kortikosteroid ile CNI kombinasyonunun 1. Basamak tedavide tek ajan kortikosteroide üstünlüğü gösterilememiştir (5). Klinik pratikte sirolimus ve ekstrakorporeal fotoferezin Treg düzeyini artırması hipotezinden yola çıkarak 1. basamak tedavide prednizon ile yapılacak kombinasyonlar için iyi aday olabilecekleri düşünülmüştür. Yakın zamanda tamamlanan BMT-CTN 0801

çalışmasında sirolimus/prednizon vs CNI/ sirolimus/prednizon karşılaştırmasında benzer tedavi sonuçları elde edilmiştir (6).

Kronik GvHH birinci basamak tedavisinde glukokortikoid içermeyen yeni kuşak ajanların kullanıldığı 3 klinik araştırma yürütülmektedir. Bu araştırmalar; NCT04294641 tek ajan ibrutinib, NCT04446182 Itacitinib'in ekstrakorporeal fotoferez ile kombinasyonu ve NCT04235036 Ibrutinib'in rituximab ile kombinasyonunu incelemektedir. Toksik etkileri daha az olan yeni kuşak sistemik tedavi seçenekleri ile hafif şiddetli kGvHH'da da ilerleme bulgusu beklenmeden tedavi başlanması mümkün olabilecektir.

Birinci basamak tedavi ile hastaların %50'sinde IS doz azaltımı ile görülen alevlenmeler başarısız tedavi yanıtlarına ve geç dönem takiplerde geri dönüşümsüz organ hasarı ve uzun süren IS tedavi ilişkili komplikasyonlara neden olmaktadır (1,4). Kortikosteroid ilişkili yan etkiler enfeksiyon, miyopati, ödem, hiperglisemi, kemik kaybı, avasküler nekroz, katarakt ve duyu durum bozukluğu uzun dönem kullanımını kısıtlamaktadır. Hastaların yaklaşık %15'inde uzun dönem IS tedavi kullanımı gerekmektedir. Sistemik tedavilerin uzun ve kısa dönem yan etkilerinin azaltılması için topikal tedaviler ve destek tedavilerin kullanılması kritik öneme sahiptir (7)

Akut GvHH'dan farklı olarak kGvHH'da steroid yanıtızsızlığı veya direnci: 1- prednizon ≥ 1 mg/kg/gün 1- 2 hafta kullanılmasına rağmen GvHH bulgularında ilerleme olması veya 2- prednizon ≥ 0.5 mg/kg/gün 1-2 ay kullanılmasına rağmen GvHH bulgularının stabil kalması olarak tanımlanmaktadır. Steroid bağımlılığı ise en az 8 hafta ara ile en az 2 ayı denemede prednizon dozunun < 0.25 mg/kg/gün'e indirildiğinde kGvHH bulgularının kontrol edilememesi olarak kabul edilmektedir (8).

Steroide dirençli kGvHH tedavisinde farklı tedavi seçeneklerinin hangi sıra ile kullanılacağı konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Bu durumda hastanın aldığı IS tedaviler ve yanıtları, başlanacak olan tedavinin yan etki profili, ulaşılabilir olması, maliyet ve geri ödeme koşulları, hastanın tercihi dikkate alınmalıdır. Öncelikle yan etki özellikleri düşük olan ilaçlar tercih edilmelidir. Ekstrakorporeal fotoferez (ECP), CNI'leri, sirolimus, metotreksat, ibrutinib, IL-2, ruxolitinib ve rituximab kullanılabi-

lecek seçenekler arasında yer almaktadır. Tedavi yanıtları 8-12 hafta sonra kontrol edilerek tedavi devamına karar verilmelidir. Tedavinin 1. ayında ilerleme bulgusu saptanan hastalarda tedavide değişikliği düşünülürken, sklerotik/ fibrotik bulguları olan hastalarda tedavi yanıtı için 6 ay beklemek gerekebilir.

Güncel tedavi seçeneklerinden bruton tirozin kinaz (BTK) ve IL-2 ile uyarılabilen kinaz (ITK) inhibitörü olan ibrutinib 2017 yılında FDA tarafından en az 1 basamak sistemik tedaviye yanıtızsız kGvHH tedavisinde onaylanan ilk ilaç olmuştur. Onaya temel oluşturan, Waller EK ve ark.'ları tarafından yürütülen faz 1b/2 çalışmada steroid bağımlı/ dirençli 42 kGvHH'da ibrutinib 420 mg/gün dozunda po uygulanmıştır. Ortanca 26 aylık takibi sonucunda genel yanıt oranı %69 olup %31 oranında tam yanıt elde edilmiştir. Sklerotik bulguları olan hastalarda %39 oranında tam yanıt elde edilmiştir. Olumsuz etkiler nedeniyle hastaların %43'ünde tedavi sonlandırılmıştır (9).

ROCK2 inhibitörü belumosudil Haziran 2021'de en az 2 basamak sistemik tedaviye yanıtızsız kGvHH tedavisinde FDA tarafından onaylandı. Oral selektif ROCK2 inhibitörü olan belumosudil Tfh hücre ve B hücre farklılaşmasını inhibe ederek etki göstermektedir. Steroid dirençli kGvHH'da faz 2 çalışmada genel yanıt oranı %74 olarak saptanmış ve etkilenen tüm organlarda benzer yanıtlar gözlenmiştir. Hastaların %49'unda elde edilen yanıt en az 20 hafta devam etmiştir. Altı aylık takip süresi sonunda ilerlemesiz sağ kalım %77 olarak tespit edilmiştir (10).

Eylül 2021 tarihinde FDA en az 1 basamak sistemik tedaviye dirençli kGvHH'da ruxolitinib kullanımını onayladı. Bu onaya temel olan REACH3 faz-3 açık etiket randomize çalışmada JAK1/2 inhibitörü olan ruxolitinib steroid dirençli/yanıtızsız orta-şiddetli kGvHH'da günde 2 kere 10 mg po dozunda uygulanmıştır. Araştırmacının tercih ettiği tedavi seçeneği (BAT) ile karşılaştırıldığında 24 haftalık takip süresi sonunda ruxolitinib ile genel yanıt oranı %49.7 iken BAT ile yanıt oranı %25.6 olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). İlerlemesiz sağ kalım süresi de ruxolitinib ile > 18.6 ay, BAT ile 5.7 ay olarak anlamlı uzun bulunmuştur ($p < 0.001$). En sık görülen yan etkiler arasında trombotopeni ve anemi yer almaktadır (11).

Bu tedavi seçenekleri dışında kGvHH ilişkili bronşiolitis obliteransta pirenidone, dirençli kGvHH'da CSF-1'e karşı monoklonal antikor Axatilimab, JAK inhibitörü Itacitinib, Baricitinib, BTK inhibitörü Acalabrutinib, Hedgehog sinyal inhibitörü Glasdegib, T hücre blokörü Abatacept ve IL-2 steroid dirençli kGvHH tedavisinde araştırılmaktadır.

Kronik GvHH'da her hasta için ideal bir tedavi seçeneğinden bahsetmek henüz mümkün değildir. Seçilecek tedavi GvHH ilişkili klinik bulguları baskılamalı, yaşam kalitesinin düzelmesine katkı sağlamalı, inflamatuvar aktivitenin ve fibrozisin ilerlemesine engel olarak fonksiyonel kayıpların oluşmasını önlemelidir. Zaman içerisinde IS tedavinin kesilmesine olanak sağlamalıdır. Güncel tedavi yaklaşımında uzun dönem IS tedavi yerine GvHH'nın patofizyolojisine uygun hedefe yönelik tedavi seçenekleri ön plana çıkmaktadır. Hem 1. basamak tedavide hem de steroid dirençli kGvHH tedavisinde yeni ajanlar ile klinik araştırmalar yürütülmektedir.

Kaynaklar

- 1- Pidala J, Onstad L, Martin PJ, et al. Initial therapy for chronic graft versus host disease: analysis of practice variation and failure-free survival. *Blood Adv* 2021; 22 (5): 4549- 4559.
- 2- Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of chronic graft versus host disease and therapeutic targets. *N Eng J Med* 2017; 377: 2565- 79.
- 3- Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft versus host disease and for chronic graft versus host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011;117 (11): 3214- 3219.
- 4- Stewart BL, Storer B, Storek J, et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft- versus- host disease. *Blood* 2004; 104: 3501- 3506.
- 5- Arora M, Wagner JE, Davies SM, et al. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7(5):265-273.
- 6- Carpenter PA, Logan BR, Lee SJ, et al. A phase II/III randomized multicenter trial of prednisone/sirolimus vs prednisone/sirolimus/CNI for the treatment of chronic graft versus host disease: BMT CTN 0801. *Haematologica* 2018;103 (11): 1915- 1924.

14. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücresel Tedaviler Kongresi

10-12 Mart 2022, HİBRİT KONGRE, ANTALYA

- 7- Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. Natioanl Institute of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft versus Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (7):1167- 1187.
- 8- Schoemans HE, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task force position statement on standardized terminology & guidance for graft versus host disease assessment. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53: 1401- 1415
- 9- Waller EK, Miklos D, Cutler C, et al. Ibrutinib for chronic graft versus host disease after failure of prior therapy: 1 year update of a phase 1b/2 study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 2002-2007.
- 10- Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft versus host disease after 2 or more prior lines of therapy: The ROCKstar Study. *Blood* 2021; 138 (22): 2278- 2289.
- 11- Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid refractory chronic graft versus host disease. *Nem Eng J Med* 2021; 385 (3): 228- 238.

ALLO-HKHN Sonrası Nüks AML: Proflaksi, Preemptif Yaklaşım ve Tedavi

Dr. Zübeyde Nur ÖZKURT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Erişkinde standart veya yüksek riskli akut myeloblastik lösemi (AML) hastalarında allojeneik kök hücre nakli potansiyel küratif etkiye sahiptir. Günümüzde nakil ilişkili mortalitede sağlanan belirgin azalmaya karşın, hazırlık rejimi yoğunluğu ve hastalık riskine göre değişen sıklıklarda nüks en belirgin sorun olarak sebat etmektedir. Nakil sonrası nüks hastalıkta prognoz oldukça kötü, kurtarma tedavi seçenekleri ve yanıtları da sınırlı kalabilmektedir. Nakil sonrası nükslerin büyük kısmı ilk 1 yıl içinde kaydedilmekte ve nüksü izleyen 2 yılda toplam sağ kalım yaklaşık %25 bildirilmektedir.

Akut myeloblastik lösemi oldukça heterojen bir hastalıktır. Nakil sonrası nüks riskinin azaltılmasında nüks riski yüksek olan hastanın önceden belirlenmesi, nakil sonrası nüksün biyolojik temellerinin anlaşılması önem kazanmıştır. Nüks riski yüksek hastalarda mümkün ise minimal kalıntı hastalık (MKH) negatif iken AKHN yapılması, hazırlık rejimi seçimi, immunsupresif tedavi yönetimi, MKH izlemi, donör lenfosit infüzyonu ve immun mikroçevre regülasyonu ve graft versus lösemi etkisinin artırılması, hedefe yönelik ajanlar ile idame tedavileri de kapsayan yaklaşımlar tercih edilmektedir. Tanı anı ve AKHN öncesi testler de dikkate alınarak, nakil sonrası da dirençli/kalıntı klonun/subklonun saptanabilmesi ve izlenmesi kritik öneme sahiptir. İmmunofenotiplendirme ile sekans analizlerini birleştirerek hastadaki lösemik klonların mimarisini belirlemek ve başlangıç tedaviler ile yok edilemeyen klonlar için daha hedefe yönelik ve daha az toksik ajanları belirlemek, bunun yanı sıra immun kaçışın engellenmesi için GVL etkisinin potansiyalize edilmesi temel prensibimiz olmalıdır.

Akut myeloblastik lösemili hastalarda allojenik kök hücre nakli sonrası hematolojik relapsın önlenmesine yönelik tedaviler MKH tespit edilen hastalarda preemptif veya MKH negatif hastalarda proflaktik olarak kullanılabilir. Yüksek riskli AML hastalarında mümkün ise **myeloablatif hazırlık rejimi seçilmesi, immunsupresif tedavinin daha erken azaltılarak kesilmesi**, relaps proflaksisinde veya preemptif yaklaşım ile ardışık **donör lenfosit infüzyonu** ve/veya hipometile edici ajan kullanımı sıkça kullanılan konvansiyonel yöntemler arasındadır. Akut lösemili hastalarda AKHN sonrası idame tedavilerinden beklenti, tümör kitlesinin en düşük düzeyde olduğu ilk birkaç ayda kullanımına başlanması halinde, özellikle GVL etkisinin kimi hastalarda henüz etkili olmadığı erken dönemde nüksleri önleyebilmesidir. Bu alanda **Hipometile edici ajanlar** Azasitidin ve Desitabin'in yüksek riskli AML hastalarında AKHN sonrası idame tedavisinde kullanımının güvenli olduğu ve nüks riskini azalttığını bildiren raporlar mevcuttur. **FLT3 inhibitörleri** Sorafenib ve Midostaurin'in nakil sonrası relapsın önlenmesinde kullanımı hastaliksiz sağ kalım ve toplam sağ kalım avantajı sağladığı bildirilmiştir. Aynı alanda Gilteritinib'in sonuçları beklenmektedir. **İsositrat dehidrogenaz (IDH) inhibitörü** Enasidenib'in AKHN sonrası tedavide güvenlik verilerini araştıran Faz I çalışma devam etmektedir. Nakil sonrası idame tedavide **Bcl-2 inhibitörü** olan Venetoclax'ın güvenli ve tolare edilebilen bir ajan olduğu bildirilmiştir, ayrıca Azacitidin ile kombinasyonda etkinliğini test eden çalışmaları da devam etmektedir. **Histon deasetilaz inhibitörü** Panobinostat'ın faz I-II çalışmasında olumlu sonuçlar bildirilmiş olup, **hehhehog yolağı inhibitörü** Glasdegib'in faz II çalışmasında nakil sonrası idame tedavisinde kullanımı sonuçları beklenmektedir. **İmmunoterapi ajanları** anti-CD33,

anti-CD123, antiCD45, PD-1 inhibitörleri ve CTLA-4'ün AKHN sonrası idame tedavide yerini araştıran erken faz çalışmalar olduğu bilinmektedir. Aynı alanda **CAR-T hücre ve aşı çalışmaları** da başlamıştır; Erken faz veriler WT-1 peptit aşısının nakil sonrası idame tedavi çalışmasında güvenli olduğunu düşündürmektedir. AKHN sonrası idame tedavide sayılan yeni ajanlardan olumlu beklentilere yol açan sonuçlar giderek artmaktadır, yine de verilerin çoğu henüz az sayıda hastayı içeren erken çalışmalar veya retrospektif serilerden elde edilmiştir.

AKHN sonrasında relaps AML tedavisinde konvansiyonel yaklaşımlar genellikle başarısız ve toksik olmakta, yeni tedavi ajanlarının/hedefe yönelik ajanların kombinasyonu ve/veya hücre tedavilere gereksinim olmaktadır. AKHN relaps AML indüksiyon, pekiştirme, hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapötiklere dirençli-kalıntı lösemiklon ve etkin olmayan T hücre fonksiyonlarının sonucudur. Bu nedenle de etkili anti-lösemik ajanlar ile lösemi hücrelerini azaltmak ve alloreaktif donör T hücreleri aktive ederek graft versus lösemi (GVL) etkisini sağlamak amacıyla tedavi seçenekleri şekillendirilmelidir.

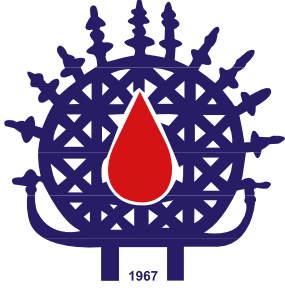
Relaps tedavisinde antilösemik ajanlar: AKHN sonrası **intensif sitotoksik kemoterapiler** hızlı tümör yıkımına neden olabilmesinin yanında uzun süreli sağkalım sağlayamaz ve bu dönem için oldukça yüksek tedavi ilişkili mortaliteye neden olabilir. İntensif kemoterapi kurtarma tedavisi olarak seçildiğinde ise ardışık donör lenfo-

sit infüzyonlarının eklenmesi veya AKHN'e köprüleme yapılarak 2 yıllık toplam sağ kalım %20-40'a çıkarılabilir. **Hipometile edici ajan temelli kombinasyonlar nakil sonrası nükste sinerjistik etkileri nedeniyle sık olarak tercih edilmektedir. HMA ve DLI ile kombinasyonu** nüks AML'li hastalarda 2 yılda %10-20 toplam sağ kalım sağlarken, **Azacitidin'in lenalidomid ile kombinasyonu** az sayıda hastayı içeren bir çalışmada %20 tam yanıt ve yanıt veren hastalarda ortanca toplam sağ kalım 27 ay rapor edilmiştir. Benzer şekilde **Flt-3 inhibitörleri, IDH1/2 inhibitörleri ve BCL2 inhibitörleri HMA kombinasyonlarının** etkili olduğuna dair veriler mevcuttur. Venetoclax'ın HMA ile kombinasyonunu ile toplam yanıt yaklaşık %40, FLAG ile kombinasyonunda %57 tam yanıt oranları rapor edilmiştir. Nakil sonrası nüks hastalarda Flt-3 inhibitörlerinden Sorafenib ve Gilteritinib kullanımının %30-40 tam yanıt sağlayabileceğini gösteren veriler mevcuttur. Glasdegib'in düşük doz sitarabin ile kombinasyonu, MCL-1 ve MDM2 inhibitörlerinin venetoclaks ile kombinasyonlarının etkinliğine ait sınırlı sayıda veri de mevcuttur.

İmmunoterapi-hücre tedaviler: Donör lenfosit infüzyonu ± kemoterapi ve ikinci allojeneik kök hücre nakli standart yaklaşımda seçenekler arasındadır. AML'nin immünolojik yapısının da heterojen olması nedeniyle monoklonal antikor temelli tedaviler, immün kontrol noktası inhibitörleri ve CAR-T hücre tedavileri seçili hastalarda klinik araştırma kapsamında düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Webster JA et al. Treatment of AML relapse after allo-HCT. *Frontiers in Oncology* 2021;11:1-16
2. Dalle I.A. et al. The elephant in the room: AML relapse post allogeneic cell transplantation. *Frontiers in Oncology* 2022; 11:1-8
3. 1.Shi Wei, et al. Novel agents targeting leukemia cells and immune microenvironment for prevention and treatment of relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2020; 10(11):2125-2139.
4. Burchert A, et al. Maintenance therapy for FLT3-ITD mutated acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2021;106(3):664-670.
5. Xuan Li, et al. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol* 2021;14(4):1-8.



Sözlü Bildiriler

■ Deneysel Kök Hücre Nakli

SS-01 Referans Numarası: 124

AMNİYON SIVISININ, VPA İLE EKSPANDE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ENGRAFMANA ETKİSİNİN *IN VIVO* ARAŞTIRILMASI

Emine Begüm Genç Öncül¹, Eylül Turasan¹, Mahsa Yousefzadeh¹, Hasan Yalım Akın¹, Pınar Yurdakul Mesutoğlu², Klara Dalva^{3,4}, Meral Bektaş^{1,5}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kordon Kanı Bankası

²Istinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Abd

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Hematoloji Bd

⁴Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Hematoloji Anabilim Dalı

Giriş: Kordon kanı (KK), hematopoietik kök hücre (HKH) içeriği bakımından oldukça avantajlı bir kaynak olmasına rağmen; KK nakilleri, optimal HKH sayısından daha az hücre ile yola çıkılarak gerçekleştiği için nakil sonrası gecikmiş engraftman, mortaliteyi arttıran çeşitli enfeksiyonlara ortam hazırlamaktadır. Bu etkiyi azaltmak ve engraftman hızını artırabilmek için Valproik asit (VPA), nikotinamid gibi moleküller ile hücre ekspansiyonuna yönelik çalışmalar hem de alternatif sitokin içeriğinden zengin maternal kaynakların değerlendirilmesi ekibimizce araştırma konusu olmuştur. Bu kaynaklar arasında sitokin içeriklerini değerlendirdiğimiz, ekibimizce geliştirilen ve özel bir konsantrasyon metoduyla yoğunlukları artırılan KK plazması, maternal plazma (MP) ve amniyon sıvısı (AS) değerlendirildiğinde, AS yüksek G-CSF içeriğiyle öne çıkmıştır. Bu verilerden yola çıkarak HKH nakil başarısını arttırmak için uygulanan VPA ile ekspansiyon yöntemine ek olarak, AS'nin *in vivo* HKH fare transplantasyon modelinde engraftmana olan etkileri araştırılmıştır.

Materyal-Yöntem: Çalışmada gönüllü başışçılardan elde edilen MP, KK plazma ve AS'deki, SCF, G-CSF, Flt-3L ve IL-3 sitokin düzeyleri serolojik yöntemlerle hem konsantrasyon öncesi hem de konsantrasyon sonrası belirlenmiş ve G-CSF oranlarına göre en yüksek konsantrasyon AS kaynakları (n=5) seçilmiştir. 8-12 haftalık NOD.Cg-Prkdc scid IL2rg tmWjl/Sz (NSG) farelere (n=6) 200 cGy ışınlama sonrasında 200 µl DPBS içinde 1x10⁵ CD34+ hücre i.v. nakledilmiştir. Farelere VPA ekspande ve/veya non-ekspande CD34+ nakil sonrası sıralı farklı AS'lerden 200 µl enjeksiyon uygulanmıştır. Farelerin 1-3 gün aralığı periferik kan (PK) lökosit sayımları yapılmıştır. VPA ekspande CD34+ nakil sonrasında fare PK'sında 3. haftadan itibaren kimerizm analizi için insanCD45 ve fareCD45 antikorları ile akım sitometri cihazında değerlendirilmiştir. Haftalık periyotlarda kan hücre sayımları ile enjekte edilen sitokin düzeyleri aralarındaki korelasyon araştırılmıştır.

Sonuç: CD34+ naklinden 1 gün sonra başlayarak AS deney grubuna gün aşırı 3 ila 5 doz (sırasıyla G-SCF; 2.060 pg/ml, 1.330 pg/ml, 14.504 pg/ml) i.p. AS uygulanmıştır. Kontrol grubunda 1-6. günler arasında lökosit sayılarında anlamlı bir değişim olmazken, AS enjeksiyonu (2.060 pg/ml) yapılan farede lökosit sayısında yükselme, enjeksiyonun sonlandırılmasından 1 gün sonra ise lökosit sayısında düşüş saptanmıştır. Dokuzuncu günde diğer bir kaynaktan AS enjeksiyonu yapılmış (1.330 pg/ml) fakat belirgin bir yükselme olmamış, 16.günde yüksek AS G-SCF konsantrasyonu (14.504 pg/ml) uygulanmasıyla ani bir yükseliş görülmüştür (n=2) (Şekil 1). Şekil 2'de ise VPA ekspande (n=2), (G-SCF:2.318 pg/ml) ve non-ekspande (n=2), (G-SCF:3.996 pg/ml) gruba enjeksiyon sonrasında her iki grupta da WBC'de yükselme gözlenirken non-ekspande grupta bu yükselme daha fazla gözlenmiştir (Şekil 2). Nakil sonrası 21. günde kimerizm analizi yapılmış, fare PK'sında insan CD45 hücresi saptanmamıştır. 42.gün akım simometri analizi sonucunda AS verilmeyen grupta insan CD45+ hücreye rastlanmazken AS enjeksiyon grubunda %6,7 oranında kimerizm saptanmıştır (Şekil 3).

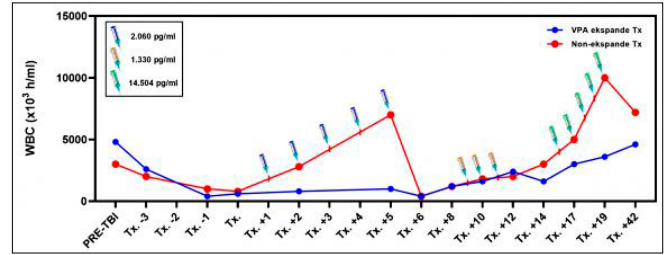
Tartışma ve Yorum: Önceki çalışmalarımızda yoğunlaştırılmış AS'nin *in vitro* miyeloid ve eritroid koloni oluşumunu arttırdığı, bu çalışmayla ise VPA ekspande CD34+ deneysel HKH nakil modelinde uygulamasını takiben miyeloid engraftmanı hızlandırıp arttırdığı literatürde ilk kez gösterilmiştir. Bu sonuçlar doğum sırasında tıpkı KK gibi atık olarak imha edilen AS'nin özellikle engraftman ile ilgili yaşanan problemlere çözüm getirme potansiyelini göstermektedir. İleride, uygun dozun optimizasyonu biyoteknolojik ürün olarak hazırlanma aşamasına geçildiğinde doğum sırasında çöpe atılan bu kaynağın değerlendirilmesi mümkün

olabilecek ve rekombinant ürün üretim maliyetleri ortadan kalkarak fizyolojik ve etkin bir tedavi yöntemi ortaya çıkabilecektir. Bu araştırma TÜBİTAK 116S738 Projesi ve TÜBA araştırma desteği ile gerçekleştirilmiştir.

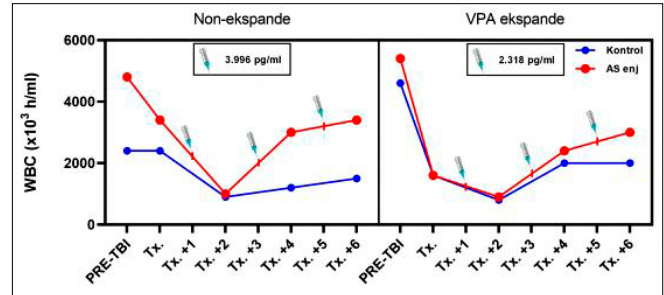
Anahtar kelimeler: hematopoietik kök hücre, amniyon sıvısı, engraftman, *in vivo*, kordon kanı

Kaynaklar

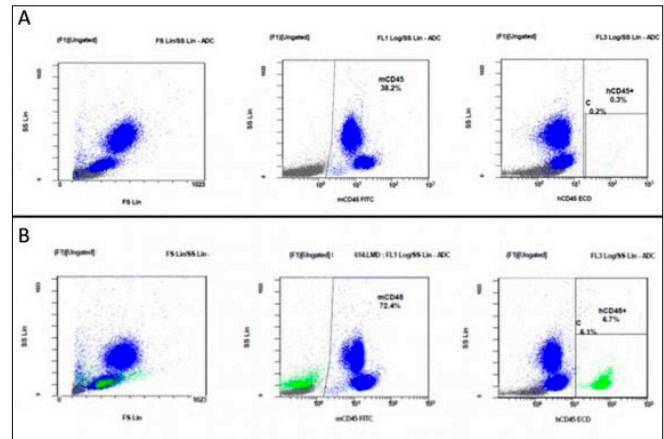
- Barria, E., Mikels, A., Haas, M. 2004. "Maintenance and Self-Renewal of Long-Term Reconstituting Hematopoietic Stem Cells Supported by Amniotic Fluid", Stem Cells and Development, 13, 548-562.
- Burns, C., Hall, ST, Smith, R, Blackwell, C. 2015. "Cytokine Levels in Late Pregnancy: Are Female Infants Better Protected Against Inflammation?", Front Immunol., 6, 318.
- Hauser, Peter V., et al. 2010. "Stem cells derived from human amniotic fluid contribute to acute kidney injury recovery.", The American journal of pathology, 177.4: 2011-2021.
- Phadnis, S.M., Joglekar, M.V., Venkateshan, V., Ghaskadbi, S.M., Hardikar, A.A., Bhone, R.R. 2006. "Human umbilical cord blood serum promotes growth, proliferation, as well as differentiation of human bone marrow-derived progenitor cells.", In Vitro Cell Dev Biol Anim., 42(10), 283-6.
- Endele, M., Etzrodt, M., Schroeder, T. 2014. "Instruction of hematopoietic lineage choice by cytokine signaling.", Exp Cell Res., 329(2), 207-13.



Şekil 1. VPA ekspande ve non-ekspande CD34+ KK HKH nakli sonrası AS enjeksiyonunu takiben fare lökosit değerleri



Şekil 2. VPA ekspande (n=2) ve non-ekspande (n=2) gruba AS enjeksiyonu takiben fare lökosit değerleri



Şekil 3. VPA ile ekspande CD34+ nakli sonrası 42. gün akım sitometri ile fare ve insan CD45 hücre fenotiplerinin analizi sonuçları

Yeni İlaç ve Hücre Bazlı Bağışıklık Tedavileri

SS-02

Referans Numarası : 88

RELAPS REFRAKTER AKUT MYELOİD LÖSEMİDE BİSTRONİK KİMERİK ANTİJEN RESEPTÖR T HÜCRE TEDAVİSİ

Pınar Ataca Atilla¹, Maksim Mamonkin², Malcolm Brenner², Erden Atilla³¹Baylor College Of Medicine Center For Cell And Gene Therapy; Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü²Baylor College Of Medicine Center For Cell And Gene Therapy³Baylor College Of Medicine Center For Cell And Gene Therapy; Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü; Mersin Şehir Hastanesi

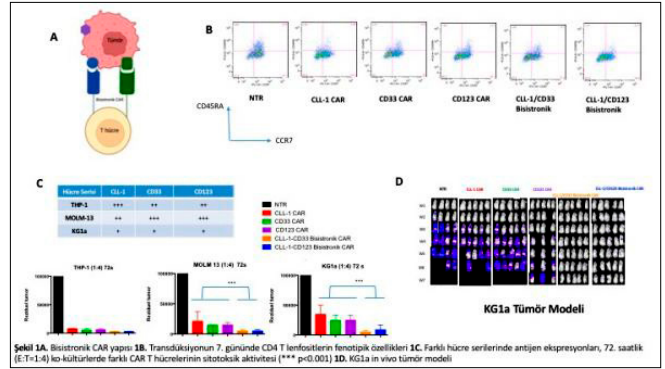
Giriş: Relaps refrakter AML'de kimerik antijen reseptör T hücre (CAR T) tedavileri hem ideal hedef antijenin yokluğu hem de AML'nin heterojen bir hastalık olması nedeniyle B hücreli malignitelerdeki gibi gelişme gösterememiştir. Birden fazla antijenin hedeflenmesi AML'ye karşı antitümör etkinliği arttırabilen stratejilerin başında gelmektedir. Bisistronik CARlar ile tek vektör kullanılıp birden fazla antijen hedeflenebilmektedir (Şekil 1A). AML tedavisinde en fazla hedef alınan yüzey molekülleri CD33 ve CD123'tür. CD33 pluripotent kök hücrelerde sentezlenmez fakat myeloid kök hücreler, progenitor ve matür hücrelerde bulunur. CD123 ise CD34+CD38- lösemik kök hücrelerde sentezlenirken matür myeloid hücrelerde düşük oranda bulunur. Grubumuz tarafından C-tip lektin benzeri molekül-1 (CLL-1, CD371)'e spesifik CAR T hücrelerinin lösemik progenitor hücreler ile birlikte AML blastlarını elimine edip normal dokulara zarar vermediği gösterilmiştir. (Atilla ve ark, 2020). Bu çalışmamızda bisistronik çoklu antijen hedefleme stratejisiyle CLL-1 ile birlikte CD33 veya CD123 hedeflenerek anti-tümör aktivitenin artırılması planlanmaktadır.

Yöntem ve Gereçler: Bu deneylerde tarafımızca çeşitli klonlama yöntemleriyle CLL-1 CAR (CD8a.28z), CD33/CD123 CAR (CH3.4-1BBz), CLL-1. CD8a.28z-CD33.CH3.4-1BBz (bisistronik CLL-1/CD33) ve CLL-1.CD8a.28z-CD123.CH3.4-1BBz (bisistronik CLL-1/CD123) CAR T hücreler üretilmiştir. T hücrelerin hücre kültüründe ekspansiyonları takip edilip fenotipleri ve transdüksiyon etkinliği flow sitometrik olarak belirlenmiştir (Gallios, Beckman Coulter). Elde edilen CAR yapılarının aktive T hücrelerindeki işlevselliğini karşılaştırmak için THP-1, Molm 13 ve KG1a hücre kültürlerinde çeşitli efektör:hedef oranlarında sitotoksitesite analizi yapılmıştır. In vivo agresif tümör modelinde (KG1a) NOD.SCID IL-2R^{-/-} (NSGS) fareler tumor engraftmanı yapıldıktan sonra 6. günde CAR T hücreleri enjekte edilmiştir. Anti-tümör aktivite bioluminesans (IVIS, Perkin Ermer) görüntüleme ile ölçülmüştür.

Bulgular: Transdüksiyon başarısı tek antijen hedefli CAR T hücreler (CLL-1 CAR, CD33 CAR veya CD123) ile bisistronik CAR T hücreler (bisistronik CLL-1/CD33 ve bisistronik CLL-1/CD123) arasında farksız olup %80-85 civarındadır. C4:CD8 oranı, terminal farklılaşma gösteren T hücre popülasyonu (CCR7-, CD45RA+/-) ve T hücre ekspansiyonu bisistronik CAR T hücreler ve tek antijen hedefli CAR T hücrelerde benzerdi (Şekil 1B). Efektör: Hedef oranı 1:4 olan 72 saatlik sitotoksitesite çalışmalarında (THP-1, MOLM13 ve KG1a hücre serilerinde) bisistronik antijen hedefleme stratejisiyle, tek antijen hedefleme stratejisine göre daha fazla antitumor etki gösterildi (Şekil 1C). Dual ekspresyonun en fazla yarar sağladığı durum hedef antijenlerin az olarak sentezlendiği hücre seriydi (ör. KG1a düşük düzeyde CD123, CD33 ve CLL-1 ekspresyonuna sahiptir). In vivo agresif KG1a AML modelinde bisistronik CLL-1/CD33 ve CLL-1/CD123 çoklu antijen hedefleme stratejisiyle ile artmış sağkalım gösterildi (Şekil 1D).

Sonuç: AML'de bisistronik çoklu antijen hedefleme stratejisiyle tek antijen hedefleyen CAR T hücrelere göre anti-tümör aktivitenin in vitro ve in vivo olarak arttığı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, CLL-1 CAR T, CD33 CAR T, CD123 CAR T, bisistronik



Şekil 1A. Bisistronik CAR yapıları. 1B. Transdüksiyonun 7. gününde CD4 T lenfositlerin fenotipik özellikleri. 1C. Farklı hücre serilerinde antijen ekspresyonları, 72 saatlik (E:T=1:4) ko-kültürlerde farklı CAR T hücrelerinin sitotoksik aktivitesi (*** p<0.001). 1D. KG1a in vivo tümör modeli.

Şekil 1

Multipl Myelom

SS-03

Referans Numarası : 42

MULTİPL MİYELOMLU HASTALARDA SOCS-1 GENİNİN EPIGENETİK VE GENETİK İNCELENMESİ

Fatma Ceren Tuncel¹, İstemi Serin¹, Sacide Pehlivan¹, Yasemin Oyacı¹, Mustafa Pehlivan³¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji B.d.³Gaziantep Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd., Hematoloji B.d.

Giriş: The suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-1), interferon sinyal yolağının temel bir fizyolojik düzenleyicisidir. DNA metilasyonu, multipl miyelom (MM) ve birçok tümörde incelenen epigenetik bir düzenleyici mekanizma olarak, sitozinin karbon-5 pozisyonuna bir metil grubunun eklenmesini içerir. Bu çalışmada, MM'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında, SOCS-1 gen hipermetilasyonunun karşılaştırılması yanında, SOCS-1 gen dağılımının ve ayrıca SOCS-1 hipermetilasyonunun progresyonsuz sağkalım (PS) ve genel sağkalıma (GS) etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2018-2020 tarihleri arasında MM tanısı almış 120 hasta ve 80 sağlıklı birey dahil edildi. SOCS-1 genotiplerinin dağılımı, hastalar ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca bu genotiplerin sağ kalım üzerindeki istatistiksel olarak anlamlı etkileri incelenmiştir. Tüm hastalar tanı anında olog kök hücre transplantı (OKİT) için uygun bulundu. Tüm hastalara 4 kür VCD (bortezomib, siklofosamid ve deksametazon) sonrasında en az kısmi remisyon ile OKİT uygulandı ve ardından idame tedavisi olarak LD (lenalidomid, deksametazon) kullanıldı.

Bulgular: SOCS-1'in CA/CA genotipi sağlıklı kontrollerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p=0,001), Del/Del genotipi ise MM'li hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,034). SOCS-1 geninin yüzde metillenmiş referans (PMR) değeri sağlıklı kontrollerde anlamlı olarak daha yüksek bulundu (medyan: 43,48, aralık: 2,76-247,75; p=0,001). SOCS-1 genotip dağılımının, PS ve GS üzerinde etkisi yoktu (PS için, p=0,229; GS için, p=0,763). PMR değeri <43,48 olan hastalarda anlamlı olarak daha uzun PS vardı (<43,48 için %56, ≥43,48 için %43; p=0,027).

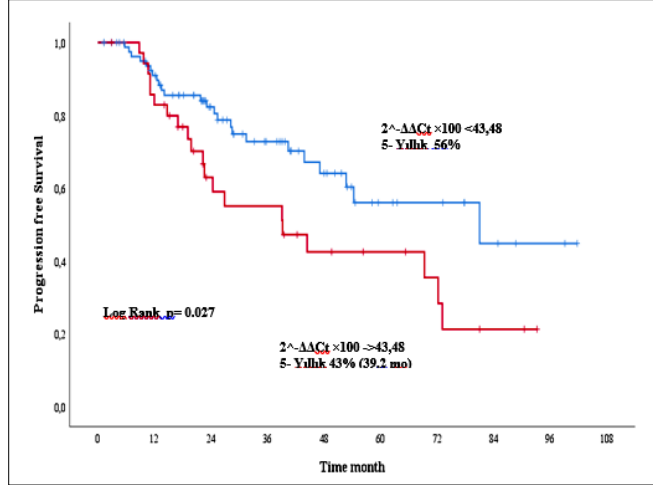
Tartışma: SOCS-1 geninin PMR değeri sağlıklı kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. PMR değeri <43,48 olan hastaların önemli ölçüde daha uzun PS'ye sahip olduğu bulundu. SOCS-1 polimorfizmlerinin ve SOCS-1 metilasyonunun MM patogenezinin etkileri yeni verileri ile literatüre ışık tutacaktır.

Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım, transplantasyon

Kaynaklar

- Morgan GJ et al. Myeloma aetiology and epidemiology. Biomed Pharmacother. 2002 Jul;56(5):223-34.
- Palumbo A et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015 Sep 10;33(26):2863-9.

- Fonseca R et al. International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009 Dec;23(12):2210-21.
- Depil S et al. Abnormal cytogenetics and significant bone marrow plasmacytosis are predictive of early progression and short survival in patients with low tumor mass asymptomatic multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2004 Dec;45(12):2481-4.
- Guedes RA et al. Association of SOCS1 (- 820) (rs33977706) gene polymorphism with chronic periodontitis: A case-control study in Brazilians. *Meta Gene*. 2015 Jul 9;5:124-8.
- Harada M et al. Functional polymorphism in the suppressor of cytokine signaling 1 gene associated with adult asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007 Apr;36(4):491-6.



Grafik 1.

MM-Sağlıklı Kontrol Grubu Karşılaştırması

SOCS-1	Genotype	Multiple Myeloma	Healthy Control	OR Exp(B)	95% CI	p
		n=" (%)	n=80 (%)			
SOCS-1	CA/CA	20 (16,7)	30 (37,5)	0,243*	0,106-0,558*	0,001*
	CA/Del	49 (40,8)	29 (36,3)	0,620*	0,294-1,309*	0,210*
	Del/Del	51 (42,5)	21 (26,2)	0,498*	0,269-0,923*	0,034*
Allele						
	CA	89 (37,1)	89 (53,6)			
	Del	151 (62,9)	71 (44,4)	2,127*	1,415-3,196*	0,001*
2 ^{ΔΔCt}	×100 (PMR)	20,11 (2,11-717,30)	43,48 (2,76-247,75)			0,001*

*n= 120, *OR (95%CI) was adjusted by age and sex, *Fisher's Exact Test, *median test

Progressyonsuz Sağlıkım ve Genel Sağlıkım Analizleri

	N	PFS Median, months* (5-)	Log Rank p-value (5-)	OS Median, months* (5-)	Log Rank p
SOCS-1	CA/CA	20 (52)	43,8	(81)	
	CA/Del	49 (63)	(63)	(80)	
	Del/Del	51 (52)	(52)	0,229	(78)
SOCS-1	CA/CA	20 (52)	43,8	(81)	
	CA/Del-Del/Del	100 (57)	(57)	0,140	(79)
2 ^{ΔΔCt} >100 (PMR)	<43,48	84 (56)	(56)	(82)	
	>43,48	36 (39,2)	39,2	0,027	(77)

Abbreviations: PFS: Progression-free survival, OS: Overall survival, PMR: Percent methylated reference

Pediatrik Konular

SS-04

Referans Numarası: 117

TÜRKİYE'DE ULUSAL PEDIATRİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONLARI

Savaş Kansoy⁷, Akif Yeşilipek², Gülsün Karasu³, Alphan Küpesisiz¹, Serap Aksoylar⁷, Gülyüz Öztürk⁴, Mehmet Ertem⁵, Tunç Fişgin¹⁰, Duygu Uçkan Çetinkaya⁶, Koray Yalçın², Vedat Uygun³, Musa Karakükçü⁹, İlgen Şaşmaz¹⁴, Elif Güler¹, Barış Malbora¹⁹, İbrahim Bayram¹³, Gülcihan Özek⁷, Didem Atay⁴, Sema Anak¹⁶, Aydan İkinçioğulları⁵, Ceyhan Bozkurt¹⁰, Namık Özbek⁸, Barış Kuşkonmaz⁶, Seda Öztürkmen³, Suna Celen², Orhan Gürsel¹², Ekrem Ünal⁵, Barbaros Şahin Karagün¹⁴, Funda Tayfun Küpesisiz¹, Canan Albayrak¹⁵, Gündüz Gedikoğlu¹¹, Ülker Koçak¹⁷, Gülay Sezgin¹³, Arzu Akçay⁴, Yöntem Yaman¹⁶, Haldun Öniz¹⁹, Başak Adaklı Aksoy¹⁰, Hakan Sarbay¹⁹, Emin Kürekçi³⁰, Avni Atay¹⁹, Davut Albayrak²², Serhan Küpeli¹³, Müge Gökçe³¹, Şebnem Yılmaz²¹, Atilla Tanyeli²³, Sinan Akbayram²⁹, Salih Gözmen²⁷, Süar Çakı Kılıç²⁶, Volkan Hazar³, Müge Gökçe¹⁸, İkbal Ok Bozkaya⁸, Ebru Yılmaz⁹, Emel Ünal⁵, İlhan Tezcan⁶, Zühre Kaya¹⁷, Erman Atas¹², Şebnem Yılmaz²¹, Murat Elli¹⁶, Zuhale Önder Siviş¹⁹, İdil Yenicesu²⁴, Nurdan Taçyıldız⁵, Dilek Gürlek Gökçebay⁸, Hale Ören²¹, Adalet Meral Güneş²⁵, Arzu Akay²⁸, Nevin Yalman³³, Bülent Antmen¹⁴

Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Kök Hücre Nakli Çalışma Grubu adına

¹Akdeniz Ü²MP Güztepe H³MP Antalya H⁴AB Altunzade/Atakent Ü, ⁵Ankara Ü, ⁶Hacettepe Ü, ⁷Ege Ü, ⁸Ankara Şehir H, ⁹Erciyes Ü, ¹⁰Altınbaş Ü MP Bahçelievler, ¹¹BLÇV, ¹²Gülhane TFC¹³Çukurova Ü, ¹⁴AB Adana, ¹⁵19 Mayıs Ü¹⁶Medipol Ü¹⁷Gazi Ü, ¹⁸G. Osman Paşa Ü, ¹⁹Tepecik EH, ²⁰Istanbul Ü, ²¹Dokuz Eylül Ü, ²²MP Samsun ²³Memorial Şişli H²⁴Memorial Ankara H, ²⁵Uludağ Ü, ²⁶Ümraniye EH, ²⁷Behçet Uz EH, ²⁸Malatya Ü, ²⁹Gaziantep Ü, ³⁰LÖSANTE H, ³¹Memorial Bahçelievler H, ³²Behçet Uz EH

Ülkemizde, pediatrik kemik iliği kök hücre transplantasyonu (KHT) merkezleri 1988 yılından itibaren kurulmaya başlanmış olup, bugüne kadar kurulmuş 40 merkezden 38'i aktif olarak faaliyet göstermektedir. Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) çatısı altında oluşturulan "Pediatrik KHT Çalışma Gurubu", 2000 yılından itibaren düzenli çalışmalarını sürdürmektedir. Tüm pediatrik transplant verileri 2006 yılında kayıt altına alınmaya başlanmış "online erişimli veritabanı (www.ulusalveritabanı.com)" uygulamasına geçilmiştir. Bu erişim ile birlikte transplant merkezleri, kendilerine ait verilerin kayıt edilmesi, güncellenmesi ve istatistik değerlendirilmelerini yapabilmektedir. Veriler, düzenli olarak devam etmekte olan KHT çalışmaları sırasında güncel hasta durumu, hasta potansiyeli, çok merkezli çalışmalarda yönelimin belirlenmesi gibi konularda da önemli katkı sağlamaktadır. Güncel kayıtlara göre 30.11.2021 itibarıyla 10105 nakil gerçekleştirildiği görülmektedir. Çocuk ve ergenlerde yapılan nakil işlemlerinin kaydedildiği bu veritabanı analizlerinde, verilerin güvenilir olması için 1988 yılından 31.12.2020'ye kadarki süreçte ve sağlıklı bir tanı dağılımı açısından sadece birinci nakil olarak kayıtlı 18 yaş altında gerçekleştirilen 8941 transplantasyon değerlendirilmeye alındı. Nakillerin %88.3 allojenik, %11.7 olog türde olduğu bu grupta, ortalama yaş 7.52±5.06, ortalama 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 nakil gerçekleştirildiği ve toplam nakil sayıları ile birlikte akraba dışı ve haploidentik nakillerin de giderek arttığı görülmektedir. Ülkemizde bugüne kadar yapılmış pediatrik transplantların yarısından fazlasının son beş yılda gerçekleştirilmiş olması da dikkati çekmektedir. Erişkin yaş gurubuna göre çok farklı hastalık dağılımı gösteren pediatrik transplant olgularında, başta hemoglobinopatiler, immün yetmezlikler, edinsel ve konjenital aplastik anemiler, metabolik hastalıklar ve osteopetrozis gibi maliyet olmayan hastalıklar ilginç olarak %55.5'lik bir gurubu oluşturmaktadır. Bu grupta, Talasemi major 1668 olgu, edinsel ve konjenital kemik iliği yetmezlikleri (ağır aplastik anemi 435, Fanconi aplastik anemisi 517, DBA 79) toplam 1041 olgu ve immün yetmezlikler 1324 olgu (SCID 592) ile ilk üçü oluştururken, metabolik hastalıklar (osteopetrozis 139, ALD 89, MPS 66) 339 olgu ile dikkati çekiyordu.

Maliyet gurubunda ise akut miyeloblastik lösemi (AML) 945, akut lenfoblastik lösemi (ALL) 1654, kronik miyelositik lösemi (KML) 120 ve Miyelodisplastik sendrom (MDS)/Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) 183 olgu olarak yer almaktadır. Olog nakillerde ise, nöroblastoma 464 olgu, Hodgkin Lenfoma 216 olgu, non-Hodgkin lenfoma (NHL) ise 148 olgu ilk sıralarda yer almaktadır. Nakillerde kök hücre kaynağı olarak tüm nakiller içinde en çok kemik iliği (KI) %51.7, daha sonra periferik kök hücre (PKH) %41.7 ve umbilikal kordon kanı (UKK) %4.4 oranlarda kullanılırken, çeşitli ürün

14. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücre Tedaviler Kongresi

10-12 Mart 2022, HİBRİT KONGRE

kombinasyonlarına da başvurulduğu görülmektedir. Allojenik nakillerde ise hücre kaynağı olarak KI %56.9, PKH %35.5, UKK %4.9 oranında, akraba dışı nakillerde bu oranlar sırasıyla %34.6, %57.4, %7.5 ve %0.5 şeklinde uygulanmakta iken, otolog nakillerde ise PKH %83.7 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, transplantasyon, kemik iliği, kök hücre

Kaynaklar

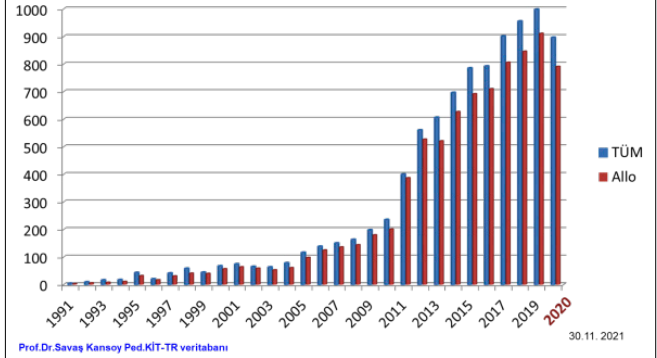
1. Pediatrik kök hücre transplantasyonu veritabanı (www.ulusalveritabanı.com)

TX1-4 Sayıları <30.11.2021 n=10105

KHT Ünite	n=	KHT Ünite	n=
1. Akdeniz Üni.	835	17. Malatya Üni.	36
2. Ege Üni.	709	18. Medipol Üni.	304
3. Ankara Üni.	571	19. MP Göztepe	1035
4. Hacettepe Üni.	523	20. MP Antalya	1024
5. BLÇV	199	21. MP Samsun	104
6. Gülhane ATA/EAH	254	22. AB Atakent	672
7. Tepecik EAH	150	23. AB Adana	448
8. Ankara ÇHOH EH/Şehir Hst.	272	24. Altınbaş Ü. MP Bahçelievler	546
9. 19 Mayıs Üni.	208	25. Gazi Osman Paşa Üni.	382
10. İstanbul Üni.	83	26. Memorial Şişli	68
11. Erciyes Üni.	469	27. Yeditepe Üni.	30
12. Çukurova Üni.	367	28. Memorial Ankara	43
13. Gazi Üni.	194	29. LÖSANTE	112
14. Dokuz Eylül Üni.	82	30. Gaziantep Ü.	56
15. Kocaeli Üni.	41	31. Ümraniye EAH	48
16. Uludağ Üni.	43	32. Marmara Ü.	21

KHN MRKZ	KURUL UŞ	KHN MRKZ	KURUL UŞ
1. BLÇV*	1989*	21. Acıbadem Ü. Atakent/Altunizade	2014
2. Çukurova Üni.	1992	22. Gazi Osman Paşa Üni.	2015
3. Tepecik EH	1992	23. Kocaeli Üni.	2015
4. Hacettepe Üni.	1994	24. Uludağ Üni.	2016
5. Ankara Üni.	1996	25. Memorial Ankara	2016
6. Akdeniz Üni.	1998	26. Memorial Şişli	2017
7. Ege Üni.	1998	27. Malatya Üni.	2017
8. Gülhane EH	2001	28. Lössante H.	2017
9. İstanbul Üni.*	2004*	29. BEHÇET Uz EH	2018
10. Gazi Üni.	2005	30. Yeditepe Üni.	2018
11. Dokuz Eylül Üni.	2006	31. Gaziantep Üni.	2018
12. Erciyes Üni.	2008	32. Ümraniye EH	2019
13. Ondokuz Mayıs Üni.	2009	33. Memorial Bahçelievler H.	2019
14. Ankara ÇHOH*	2010	34. Marmara Üni.	2019
15. Medical Park Antalya H.	2011	35. Ankara Şehir Hast.	2019
16. Medical Park Göztepe H.	2011	36. Afyon SB Üni.	2020
17. Medical Park Bahçelievler	2011	37. Medistate Hast.	2020
18. Medical Park Samsun H.	2012	38. Çam Sakura Hast.	2021
19. Acıbadem Adana H.	2013	39. Karadeniz Teknik Ü.	2021
20. Medipol Üni.	2014	40. Eskişehir Osman Gazi Ün.	2021

Yıllara göre tüm TX sayı <31.12.2020



Non-malign grup TX1 dağılımı n=4712 (%54.6)	
Hastalık	n=
Hemoglobinopatiler (T.Major 1668 + Sickle Cell 62)	1730
İmmün yetmezlikler (SCID 592, KGH 114, WAS 79, LAD 45, CHS 28, Griscelli 44, Kostman 37, Dock8 70, MHC II 40, Omenn 29, K.nötropeni 44, diğ.imm.yet 202)	1324
Metabolik hast. (OP 131, ALD 89, , MLD 31, MPS 66, diğer 22)	339
Aplastik Anemiler (SAA 435 + FAA 517 + DBA 79, PNH 10)	1041
HLH	250

Malign grup TX1 dağılımı n=3907 (%45.4)	
HASTALIK	n=
LÖSEMİLER (ALL 1654, AML 945, KML 120, MDS 183, JMML 128)	2904
NÖROBLASTOMA	464
HODGKIN LENFOMA	216
NON-HODGKIN LENFOMA	148
EWING SARKOMA	99

Türkiye'de coğrafik bölgelere göre transplant sayıları (TX1)	
Marmara	3473
Akdeniz	2674
İç Anadolu	2434
Ege	996
Karadeniz	312
Doğu Anadolu	92

Pediatrik Konular

SS-05

Referans Numarası: 34

TÜRKİYE'DEKİ MÜLTECİ ÇOCUKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: ÇOK MERKEZLİ ÇALIŞMA**Dilek Gürlek Gökçebay¹, Serhan Küpeli², Özlem Arman Bilir¹, Orhan Gürsel³, Arzu Akyay⁴, Esra Pekpak⁵, Sinan Akbayram⁵, Yurday Öncül⁴, Adalet Meral Güneş⁶, Serap Kirkiz⁷, Suar Çakı Kılıç⁸, İkbal Ok Bozkaya¹, Namık Yaşar Özbek¹**¹Sbü Ankara Şehir Hastanesi Pediatrik Kit Ünitesi²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kit Ünitesi³Sbü Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Kit Ünitesi⁴İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kit Ünitesi⁵Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kit Ünitesi⁶Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kit Ünitesi⁷Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kit Ünitesi⁸Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Kit Ünitesi

Giriş ve Amaç: Göçmen ve mülteci çocuklar fiziksel, gelişimsel ve davranışsal sağlık sorunları açısından yüksek risk altındadır. 2018'de başlayan Suriye iç savaşının ardından Türkiye'deki mülteci sayısı katlanarak arttı. 2018'de başlayan Suriye iç savaşının ardından Türkiye'deki mülteci sayısı katlanarak arttı. Ayrıca aynı dönemde diğer Orta Doğu ve Afrika popülasyonları da Türkiye'ye göç etmektedir. Akraba evliliği oranının yüksek olması nedeniyle genetik bozuklukların prevalansının artması bu popülasyonlarda önemli sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Bu çalışmada Türkiye'deki mülteci çocuklarda hematopoietik kök hücre naklinin (HKHN) klinik ve psikososyal sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Bu çok merkezli retrospektif çalışmada, Nisan 2011 ile Temmuz 2021 arasında HKHN uygulanan ve nakil sonrası +100 günün tamamlayan 0-18 yaş arası hastalar değerlendirilmiştir. Hastalara ait demografik bilgiler, tanı, hazırlık rejimi, greftle ilgili veriler, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri, HKHN komplikasyonları ile klinik sonuçlar analiz edilmiştir. Yaşam kalitesi (HRQOL) PedsQL 4.0 Generic Core Scale ölçeği ile değerlendirilmiş ve nakil yapılan mülteci ve Türkiye uyruklu hastalar karşılaştırılmıştır. Arapça bilen 5-7 yaş hastaların ebeveynlerine, 8-18 yaş arası hastalara da PedsQL 4.0 yaşam kalitesi ölçeğinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması daha önce yapılmış olan Arapça versiyonu yaş gruplarına göre uygulandı.

Çalışmada toplam 166 hastaya (E/K:106/60) 174 HKHT uygulandı (6 hastaya 2 ve 1 hastada 3 HKHN) ve HKHN yapılan yaş ve cinsiyeti benzer 66 Türkiye uyruklu kontrol hastası ile karşılaştırıldı. Hastaların nakil sırasındaki ortalama yaşı 7.8±4.9 yıl olup kontrol grubu ile benzerdi. Hastaların 121'i (%73) savaş, 43'ü (%26) sağlık sorunları nedeniyle göç etmişti. 124 hasta (%75) Suriye'den, 49 (%25) Ortadoğu ve Afrika'nın diğer ülkelerinden. 107 hasta (%66) ülkelerinde, 58 hasta (%34) Türkiye'de tanı almıştı. Akraba evliliği oranı %60 olup bunların %49'u 1. derece idi. Annelerin %60'ı, babaların %45'i okuma yazma bilmiyordu. HKHN ile ilgili veriler Şekil 1 dedir.

HKHN komplikasyonları açısından nötropenik sepsis dışında mülteciler ve kontroller arasında fark yoktu (Tablo 1). Mülteci grubunda 124'ü (%76) hayatta kaldı, 20'sinde primer hastalık nüks etti, 6'sına ikinci ve 1'ine üçüncü HKHN yapıldı. 2 yıllık genel sağkalım %92 idi (CI 0.90-0.94). PedsQL psikososyal, fiziksel, ve toplam sağlık özet puanları mülteci ve kontroller arasında benzerdi (Tablo 2). Mülteci hastaların PedsQL skorları cinsiyet, yaş, göç nedeni, Türkçe bilme, anne-baba eğitim durumu ve kardeş sayısı ile ilişkili bulunmadı. Ancak akraba evliliği, non-malign hastalık veya uyumlu akraba vericisi olanlarda sosyal işlevsellik skorları daha düşük bulundu (p=0.028, p=0.016 ve p=0.017). Akut veya kronik GvHD, primer hastalık nüksü veya nakilden sonra geçen süre HRQOL ile ilişkili bulunmadı. Mülteci hastaların genel sağkalım süreleri Şekil 2'de verilmiştir.

Tartışma: Çocukluk çağına HKHN benign ve malign hastalıklarda küresel, finansal, sosyal boyutlarıyla artarak yapılmakta ve yaşam oranları giderek artmaktadır. Son yıllarda Türkiye Ortadoğu ve Afrika ülkelerinden gelen mülteciler için bir geçiş noktası olmuş ve bu popülasyonlardaki hastaların tedavisi için imkan sağlamış durumdadır. Çocuklarda HKHN sonrası yaşam kalitesi ile az sayıda çalışma yapılmış olup naklin erken dönemlerinde HRQOL düşük olduğu bildirilmiştir. Ancak 2. yılda daha iyi sonuçlara ulaşıldığını gösteren çalışmalar vardır. Çalışmamızda mülteci ve kontrol grubu arasında PedsQL skorları benzer bulundu. Nakil sürecinde

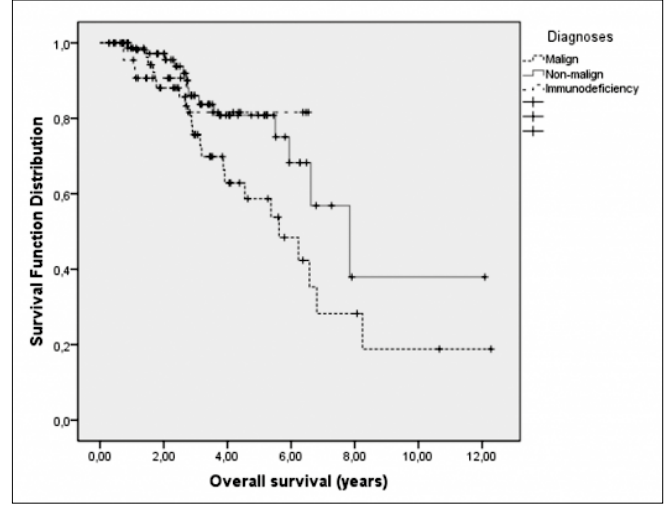
sağlık personeli ve aileler uzun süreli yatış, dil engeli, hijyen problemleri tedaviye uyum gibi sorunlarla karşılaştı. Sonuç olarak HKHN yapılan mülteci çocuklarda psikososyal ve fiziksel işlevselliği etkileyebilecek faktörleri de araştıran daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: çocuk, kök hücre nakli, mülteci, yaşam kalitesi

Kaynaklar

1. Yazal Erdem, A, Demir Yenigürbüz, F, Pekpak, E, et al. Refugee children with beta-thalassemia in Turkey: Overview of demographic, socioeconomic and medical characteristics. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66:e27636. <https://doi.org/10.1002/pbc.27636>
2. Kebudi R, Bayram I, Yagci-Kupeli B, Kupeli S, Sezgin G, Pekpak E, Oymak Y, Ince D, Emir S, Tugcu D, Ozek G, Bay A, Kupesiz FT, Vural S, Ocak S, Yaman Y, Koksall Y, Timur C, Unal S, Vergin C. Refugee children with cancer in Turkey. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):865-867. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30211-X.

HKHN yapılan mülteci hastalarda tanılara göre toplam yaşam süresi



HKHN yapılan mülteci hastaların nakil özellikleri

	n	(%)
HKHN sayısı	174	100
Cinsiyet erkek/kız	106/60	64/36
Primer hastalık		
Malignite	59	35
Hematolojik	46	27
Onkolojik	13	8
Non-malign hastalıklar	87	50
Talasemi major	52	30
Aplastik anemi	30	17
Diğer	5	3
İmmün yetmezlik	21	15
HKHN tipi		
Uyumlu akraba	130	75
Uyumlu akraba dışı	30	17
Otolog	13	8
Kök hücre kaynağı		
Kemik iliği	114	65
Periferik kan	59	35
HLA uyumu		
10/10	136	79
9/10	17	9
Haploidantik	7	4
Hazırlık rejimi		
Myeloablatif kemoterapi	129	74
Myeloablatif TBI	17	11
Non-myeloablatif kemoterapi	14	8
GVHD profilaksisi		
Siklosporin A- kısa methotreksat	136	80
Siklosporin A-mikofenolat mofetil	9	5
Takrolimus-mikofenolat mofetil	12	7
CD34+ hücre sayısı (median 10 ⁶ /kg; IQR)	5.0 (3.4-6.7)	
Çekirdekli hücre sayısı (median 10 ⁶ /kg; IQR)	4.8 (2.6-7.4)	
Nötrofil engraftmanı (median gün; IQR)	16 (13-18)	
Platelet engraftmanı (median gün; IQR)	20 (16-24)	
İzlem süresi (median yıl; IQR)	2.8 (1.8-4.3)	

HKHN sonuçları				
HKHN komplikasyonları	Mülteci grubu (n=174) (%)	Kontrol grubu (n=66) (%)	Toplam (n=236) (%)	p
SOS	12 (7)	5 (8)	17 (7)	0.08
Akut GvHD	31 (18)	17 (26)	48 (20)	0.2
Kronik GvHD	20 (12)	11 (17)	31 (13)	0.8
Hemorajik sistit	13 (8)	4 (6)	17 (7)	0.4
Nötropenik sepsis	29 (17)	3 (5)	32 (14)	0.004
Engraftman sendromu	4 (2)	3 (5)	7 (3)	0.6

Gruplar arasında PedsQL 4.0 generic core scale skorlarının karşılaştırılması			
PedsQL (Generic core scales) (ortalama±SD)	Mülteci grubu	Kontrol grubu	p
Fiziksel	73.2±22.7	64.4±22.9	0.07
Duygusal	74.0±24.1	68.5±20.8	0.12
Sosyal	75.6±22.4	81.0±20.5	0.22
Okul	68.4±25.9	69.0±27.0	0.80
Psikososyal sağlık özeti	72.3±21.8	73.4±17.9	0.90
Fiziksel sağlık özeti	73.2±22.7	64.4±22.9	0.07
Toplam sağlık özeti	72.9±20.5	69.6±17.7	0.4

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-06 Referans Numarası: 167

HEPATİK VENO-OKLUZİV HASTALIK TANI VE TAKİBİNDE TRANSİENT ELASTOGRAFİNİN YERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sıdıka Gülkan Özkan¹, Cengiz Pata², Hasan Atilla Özkan¹

¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

²Yeditepe Üniversitesi, İç Hastalıkları, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Giriş: Hepatik veno-okluziv hastalık (sinusoidal obstruksiyon sendromu) (VOD/SOS) yüksek doz kemoterapi ve hematopoetik kök hücre nakli, daha az sıklıkta toksik alkaloid maruziyeti, yüksek doz radyoterapi veya karaciğer nakli sonrası görülen ağırlı hepatomegali, asit ve sarılık ile bulgu veren, ciddi organ yetmezliği gelişmesi halinde %80 mortal seyreden klinik tablodur. %2-60 arasında değişen oranda (hasta ve transplant prosedürü ilişkili farklar, farklı tanı kriterlerinin kullanılması) ve genel ortalama %15 olarak bildirilmiştir. Tanıda geleneksel klinik tanı kriterleri kullanılmaktadır. Günümüzde geç başlangıçlı (Late-onset) VOD/SOS tanı kriterleri haricinde görüntüleme teknikleri henüz tanı kriterleri arasında yer almamıştır. Ultrason elastografi yöntemleri ile yapılmış çalışmalarda umut vaat eden sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmada klinik tanı kriterlerinin VOD/SOS tanısında yeterli spesifiteye sahip olmadığı düşünülerek, transient elastografi yönteminin VOD/SOS tanısındaki ve tedavisinin takibindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır

Metot: 1 Ocak 2019- 1 Ekim 2021 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi Hastanesi erişkin kemik iliği nakil ünitesinde allogeneik kök hücre nakli yapılmış toplam 49 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Donör tipinden, hazırlık rejiminden ve kök hücre kaynağından bağımsız olarak en az 2 farklı zamanda yapılmış (pre+posttransplant veya 2 posttransplant) transient elastografi verilerinin olması halinde hastalar çalışmaya dahil edildi. Karaciğer elastikiyet ölçümü (transient elastografi ile Fibroscan cihazı (Echosens, Paris, France) ile M prob aparatı kullanılarak bir gecelik açlık sonrası yatak başı aynı gastroenterolog tarafından yapıldı. 3.9 to 7.1 kPa aralığı normal kabul edilip LS >7.1 hepatik inflamasyon veya fibrozis açısından anlamlı kabul edildi. VOD/SOS tanısında EBMT kriterleri kullanıldı VOD/SOS riski Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) websitesinden otomatik olarak hesaplandı

Bulgular: Çalışma için toplam 49 hastanın verileri incelendi ve dahil edilme kriterlerini karşılayan ortalama yaşı 50.13 ± 14.14 (range 22 – 69) olan 31 hasta (21 erkek ve 10 kadın), çalışmaya dahil edildi. En fazla AML tanılı hastalar mevcuttu (54.28%). Üç hastada (9.68%) hepatit B yüzey antijeni pozitif fakat hiçbir hastada nakil sırasında viral replikasyon tespit edilmedi. 2 hastada splenomegali mevcuttu. Tüm hastalara periferik kan kaynaklı kök hücre ile allogeneik kök hücre nakli yapılmıştı. Yirmi üç hastada (74.19%) defibrotide profilaksisi ve tüm hastalarda UDCA profilaksisi kullanılmıştı. Dokuz hastada (30.00%) bilirubin seviyesi 2 mg/dl ve üzerinde tespit edildi. İki hastaya (6.45%) EBMT kriterlerine göre VOD/SOS tanısı koyulmuştu. VOD/SOS gelişimini öngörmeye pretransplant TE 100.00% sensitif, 55.17% spesifik, 7.14% positive prediktif değer and 100.00% negative prediktif değer tespit edildi, 5.20 cut-off point (AUC: 0.569, 95% CI: 0.388 - 0.750, p=0.817). Tanı sırasındaki TE ve bilirubini 2 mg/dl ve üzerinde olan hastalardaki TE'nin ise VOD/SOS tanısı alan ve almayan hastalarda mükemmel bir şekilde ayrımı sağladığı gösterildi

Sonuç ve Tartışma: Çalışmamız TE'nin hem tanıda hem de ayırıcı tanıda yararlı bir noninvaziv görüntüleme tekniği olduğunu gösterdi. Pretransplant TE değerlendirmesinin VOD/SOS için ön gördürücü olmadığı sonucuna varıldı. VOD/SOS tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde etkili bir metod olduğunu düşündürdü. Transient elastografi VOD/SOS erken tanı ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilecek umut vaat eden bir non invaziv görüntüleme yöntemidir. Bunu desteklemek amacıyla multicenter, prospektif çalışma sonuçları ile mevcut çalışmamızı desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: ultrason elastografi, veno-okluziv hastalık

■ İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Makrofaj

SS-07 Referans Numarası: 114

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ ALICILARINDA COVID-19 AŞI-ANTİKOR YANITLARINA ETKİLİ FAKTÖRLER:RUKSOLUTİNİB OLUMSUZ ETKİLİYOR

Emine Merve Savaş¹, Şeyma Yıldız¹, Zübeyde Nur Özkurt¹, Zehra Baltacı¹, Özlem Güzel Tunçcan², Zeynep Arzu Yeğin¹, Kayhan Çağlar³, Nurdan Köktürk⁴, Gonca Erbaş⁵, Güleendam Bozdayı³, Münci Yağcı¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

⁵Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Covid 19 enfeksiyonu, başladığı günden bu yana dünyada 5.5 milyondan fazla kişinin ölümüne yol açmıştır. Diğer solunum yolu enfeksiyonları gibi Covid 19 enfeksiyonu da allojeneik kök hücre nakli alıcılarında genel topluma göre daha ağır formda hastalık ve daha yüksek ölüm oranları ile seyretmektedir. Aşılama sonrası genel toplumda mortallite ve morbiditede belirgin azalma görülmüş olup allojeneik kök hücre nakli alıcılarında aşı antikor yanıtını etkileyen birçok değişken mevcuttur. Hangi durumların bu yanıtı azalttığı ve hangi aşının daha etkin olduğuna dair veriler literatürde yeterli değildir. Bu çalışmada allojeneik kök hücre nakli yapılmış hastalarımızda Covid-19 aşısı sonrası antikor yanıtlarını ve bu yanıtla etkili olabilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi erişkin kök hücre polikliniğinde allojeneik nakil sonrası takip edilen Sinovac veya BNT 162b2 mRNA aşısı ile en az 2 doz aşılanan ve son doz aşından en az bir ay geçmiş hastalar retrospektif ve ardışık olarak dahil edildi. EBMT önerisi dikkate alınarak akut GVHD tedavisinde yüksek doz steroid alan hastalar dışlanarak nakil sonrası 6. aydan itibaren Covid aşısı uygulandı. CMIA yöntemiyle virüsün spike proteininin (S1) reseptör bölgesine bağlı karşı gelişen antikorlar (SARS-CoV-2 Ig G antikor) tıbbi viroloji laboratuvarı tarafından çalışıldı. 50 AU/ml ve üzeri sonuçlar pozitif kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 35 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve nakil ilişkili verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların 16'sı Sinovac (%46), 13'ü BNT 162b2 (%37), 6'sı (%17) 2 doz Sinovac sonrası tek doz BNT 162b2 ile aşılanmışlardı. Üç grup arasında antikor yanıtı en yüksek olan grup en az bir dozu BNT 162b2 olmak üzere 3 doz aşı olan

hastalar [18272 (3809-40000)], antikor yanıtı en düşük olan grup yalnızca Sinovac ile aşılanmış hastaları [1088 (494-2582)], (p=0.031). GVHD profilaksisinde ATG alan 4 hastanın (%11) tümünde aşı antikor yanıtı olduğu gözlemlendi. Aşılamada 6 hasta ruksolutinib, 4 hasta siklosporin 3 hasta siklosporin ve ruksolutinib, 1 hasta rituksimab+ruksolutinib ve 1 hasta imatinib tedavisi almaktaydı. İdame tedavi olarak 3 hasta tirozin kinaz inhibitörü (imatinib/dasatinib) 4 hasta FLT-3 (midostaurin/sorafenib) inhibitörü kullanılmaktaydı. Toplam 10 hasta (%28,5) Ruksolutinib kullanılmakta olup 9'u en az tek doz BNT 162b2 aşısı olmuş iken 1 hasta 2 doz Sinovac ile aşılanmıştı. Tüm grupta antikor yanıtı hiç gelişmeyen 2 hasta olup hastalardan ikisi de ruksolutinib kullanılmaktaydı. En az bir doz BNT 162b2 ile aşılanmış hastalar içerisinde Ruksolutinib alanlarda almayanlara kıyasla anlamlı olarak daha düşük titrelere antikor yanıtları elde edildiği görüldü (p=0.038). Bu fark siklosporin, TKI inhibitörü ve FLT-3 inhibitörü alanlarda gözlenmedi. Son 6 ay içerisinde bakılan Ig G, IgA düzeyleri aşı antikor yanıtları açısından incelendi. Ig A düzeyi düşük olan hastalarda (<80) IgA düzeyleri normal veya yüksek olanlara göre anlamlı olarak daha düşük antikor yanıtlarının elde edildiği gözlemlendi (p=0.018). Ig G ile de benzer şekilde düşük Ig-düşük antikor yanıtı elde edildiği görüldü fakat bu fark istatistiksel anlamlı sınıra ulaşmadı (p=0.08). Aşılamayı izleyen süreçte hiçbir hastada GVHD skorunda kötüleşme ve primer hastalık relapsı/progresyonu saptanmadı.

Sonuç: Allojeneik kök hücre nakli sonrası takip edilen hastalarda nakil sonrasında 6 aydan itibaren aşı antikor yanıtları elde edilebilmektedir. Bu çalışmada AKHN yapılan hastalarda, en az bir doz BNT 162b2 mRNA aşısı yapılanlarda Sinovac aşısı yapılanlara göre anlamlı yüksek antikor yanıtı elde edilmiştir. Ruksolutinib kullanımı aşı antikor titresini olumsuz etkilemektedir. IgA düzeyi düşük olanlarda normal olanlara göre aşı antikor yanıtı anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu çıkarımları destekleyen prospektif çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Covid 19 aşılamada Sinovac Bnt162b2 mRNA Ruksolutinib IgA

Kaynaklar

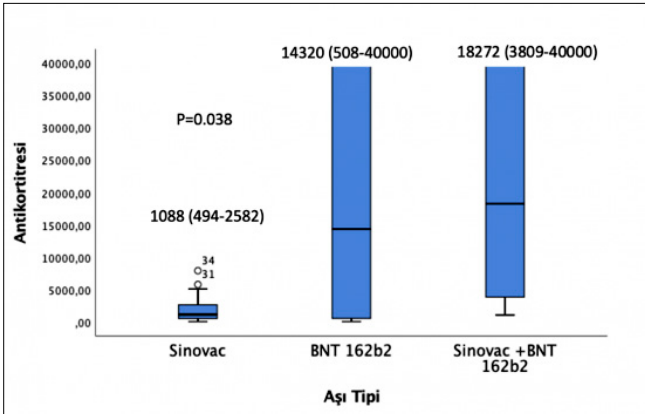
- Ljungman, Per, et al. "The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy." Bone marrow transplantation 55.11 (2020): 2071-2076.
- Canti, Lorenzo, et al. "Predictors of neutralizing antibody response to BNT162b2 vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients." Journal of hematology & oncology 14.1 (2021): 1-12.
- Mamez, Anne-Claire, et al. "Antibody responses to SARS-CoV2 vaccination in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients." Bone marrow transplantation 56.12 (2021): 3094-3096.
- Le Bourgeois, Amandine, et al. "Safety and antibody response after 1 and 2 doses of BNT162b2 mRNA vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant." JAMA network open 4.9 (2021): e2126344-e2126344.
- Parry, Helen Marie, et al. "Antibody responses after first and second Covid-19 vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia." (2021).
- Ljungman, Per, et al. "COVID-19 and stem cell transplantation; results from an EBMT and GETH multicenter prospective survey." Leukemia (2021): 1-10.

Tablo 1: Hastaların Demografik, Klinik ve Allojeneik Kök Hücre Nakline Ait Verileri

Toplam Hasta (n=35)	
Yaş (Median – IQR)	47 (33-55)
Cinsiyet	
Kadın/Erkek	15 (%43)/20 (%57)
Tanı (n, %)	
AML	16 (%45)
ALL	9 (%26)
MDS	5 (%14)
MPN	2 (%6)
KML	1 (%3)
Talasemi Major	2 (%6)
Hazırlama Rejimi	
MAC	19 (%54)
RIC	16 (%46)
HLA uyumu	
MRD	25 (%71)
MMRD	1 (%3)
MUD	2 (%6)
MMUD	6 (%17)
Haploidentik	1 (%3)
GVHD profilaksisi	
CSA+MTX	951
CSA+MMF	949
ATG/PostCy	4 (%11)/5 (%14)
Kronik GVHD öyküsü (Aktif veya gerilemekte olan)	13 (%37)
İmmünesupresif Tedavi (Profilaksi veya GVHD nedeni)	16
Ruksolutinib	6 (%37,5)
CSA	4
Ruksolutinib +CSA	3
Imatinib	1
Ruksolutinib +Ritüksimab	1
Steroid	1
İdame Tedavi	7 (%20)
TKI inhibitörü	3 (%9)
FLT-3 inhibitörü	4 (%11)
AKHN-İlk aşı arası geçen zaman	
Median (IQR) (ay)	27.2 (14.4-55.5)
Son doz aşı-Antikor titresi ölçümü	
Median (IQR) (gün)	56 (44-85)
Aşı sonrası takip süresi	
Median (IQR) (ay)	5.1 (3.9-7)
Aşı Tipi	
Sinovac	16 (%46)
BNT 162b2	13 (%37)
Sinovac+ BNT 162b2	6 (%17)

Tablo 2: En Az Bir Doz BNT 162b2 ile Açılan Hastaların Antikor Yanıtına Etki Eden Faktörler

Faktör n (%)-19 (%100)	Antikor Titresi Median (IQR)	P değeri
Ruksolitinib Tedavisi		
Var 9 (%47)	2418 (173-10794)	P=0.038
Yok 10 (%53)	34178 (3037-40000)	
Siklosporin Tedavisi		
Var 4 (%21)	10794 (126-40000)	P=0.82
Yok 15 (%79)	2418 (623-21940)	
TK1 İnhi		
Var 3 (%16)	18756 (508-37005)	P=0.686
Yok 16 (%84)	14320 (2319-40000)	
FLT-3 İnhi		
Var 4 (%21)	7268 (4793-23634)	P=0,68
Yok 15 (%79)	17796(767-40000)	
Serum Ig A Düzeyi		
Düşük(<80) 6 (%32)	1413 (220-7268)	P=0.018
Yüksek (>80) 11 (%58)	40000 (17580-40000)	
Serum IgG Düzeyi		
Düşük (<600) 3	508 (254-767)	P=0.08
Yüksek (>600) 11	7268 (3064-40000)	
25 OH Vİt D Düzeyi		
Düşük (<25) 9	5193(946-40000)	P=0.45
Yüksek (>25) 5	3809 (1027-7268)	



Şekil 1. Aşı tiplerine göre antikor yanıt grafikleri (Median - IQR)

■ Multipl Myelom

SS-08

Referans Numarası: 165

OKHN SONRASI İLK 12 AYDA NÜKSÜ BELİRLEMEDE GIMEMA VE CIBMTR SKORLAMA YAKLAŞIMLARININ BAĞIMSIZ HASTA GRUBUNDA VALİDASYONUMeral Bekaş¹, Güldane Cengiz Seval¹, Derya Koyun¹, Hülya Yılmaz¹, Bülent Karakaya¹, Hakan Akbulut¹, Merve Aydoğan¹, Muhit Özcan¹, Günhan Gürman¹, Osman İlhan¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Yüksek doz kemoterapiyi takiben yapılan ologot periferik kök hücre nakli (OPKHN), multipl myelom (MM) tedavisindeki yerini hala korumaktadır. İndüksiyon, hazırlama rejimleri ve nakil sonrası pekiştirme ile idame tedavilerindeki gelişmelere rağmen hala şifa sağlanamamakta önemli oranda tanıdan sonra 18 ay içerisinde progresyon gelişmektedir. . Kötü prognostik bir gösterge olan erken nüksü önceden belirleyebilmek için son iki yılda CIBMTR ve GIMEMA tarafından tanı ve nakil öncesi özelliklere dayanana risk skorları geliştirilmiştir. Bu çalışmamızda; GIMEMA (S-ERMM) ve CIBMTR skorlarının OPKHN sonrası ilk 12 aydaki erken nüksü belirlemedeki etkilerini araştırmayı ve validasyonlarını hedefledik.

Hastalar ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, merkezimizde Ekim 2005-Ocak 2021 tarihleri arasında 410 ardışık OPKHN yapılan MM tanılı hastayı içermektedir. Hastalarımıza 3-8 kür (medyan 4) bortezomib içeren ikili veya üçlü (%69,5) indüksiyon tedavisi sonrası Mel200 hazırlama rejimi ile OPKHN yapılmıştır. En az 12 ay takibi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Konsolidasyon tedavisi TY elde edilene kadar tüm olgulara; idame tedavisi ise yüksek riskli hastalara verildi. Tandem nakil yapılan ve Mel200 dışı hazırlama rejimi uygulanan hastalar yukardaki gibi çalışmaya dahil edilmedi.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 62 yıl (36-83 yıl), cinsiyet dağılımı ise; %43,4 kadın ve %56,6 erkek olarak görüldü (Tablo-1). Hastaların medyan takip süreleri medyan 38,4 ay (12-156 ay) ve 71 hastada (%17,3) erken nüks geliştiği görüldü. Nakil sonrası medyan PFS 22,8 ay olarak hesaplandı. ve risk skorlarının olgularımızda dağılımına bakıldığında düşük risk (S-ERMM) ve orta risk CIBMTR skorunda yoğunlaştığı gözlemlendi. (Tablo-2 ve 3). Erken nüksü belirlemede en iyi belirleyicinin yüksek S-ERMM skoru olduğu görüldü; HR: 4,5 (%95 CI, 2,8-7,4; orta[mb1] vs düşük (p<0.001) ve 13,1 (95% CI, 5,5-31,3; yüksek vs düşük; p<0.001). CIBMTR skorunun etkisi ise; HR: 2.57 (%95 CI, 1,5-4,3; orta[mb2] vs düşük (p<0.001) ve 1,80 (95% CI, 0,5-6,1; yüksek vs düşük; p=0,34) olarak bulundu. Üç yıllık PFS oranlarının skora bağlı gruplar arasında dağılımı ise[mb3] sırasıyla; %52,6, %44,3 ve %14,3 S-ERMM düşük, orta ve yüksek risk (p<0.0001) ile %88, %45,3 ve %48,8 CIBMTR düşük, orta ve yüksek risk (p=0.002) (Şekil-1). İdame tedavi hastaları alanlar arasında sadece S-ERMM skorunun erken nüks üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu görülürken idame tedavi almayan hastalarda hem S-ERMM hem de CIBMTR skorları istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil-2). Erken nüks gelişen 71 olguda GIMEMA ile yüksek risk %8,4 (6/71) iken CIBMTR ile yüksek risk %4,2 (3/71) olarak gözlemlendi. Hiç nüksü olmayan olgular arasında hiç yüksek risk S-ERMM ve çok az (% 1.7) CIBMTR yüksek risk skoruna sahip olmasına karşılık erken nüks olgularında düşük risk skoruna sahip % 9 ve % 4.9 olgu olması modellerin henüz tam istenilen duyarlık ve özgüllüğe sahip olmadığını göstermektedir.

Tartışma ve Yorum: her iki risk skoru da erken nüks hastaların tümünü belirlemekten uzaktır. Her iki risk skorlamasına göre yüksek riske sahip olgular çok düşük sıklıkta saptanmıştır. İdame tedavisinin skorların etkisini azalttığı görülmektedir. Mevcut haliyle S-ERMM ve CIBMTR risk skorlarının tümü PFS için belirleyici olmakla birlikte idame alanlarda nükste bir sağa doğru kayma olduğu barizdir. Her iki risk skorunun duyarlık açısından geliştirilmesi gerektiği Bu modellemenin geliştirilmesi için EBMT tarafından yürütülen araştırmanın sonuçları yol gösterici olabilir.

Anahtar kelimeler: Multiple Miyelom, Ologot Periferik Kök Hücre Nakli, Nüks

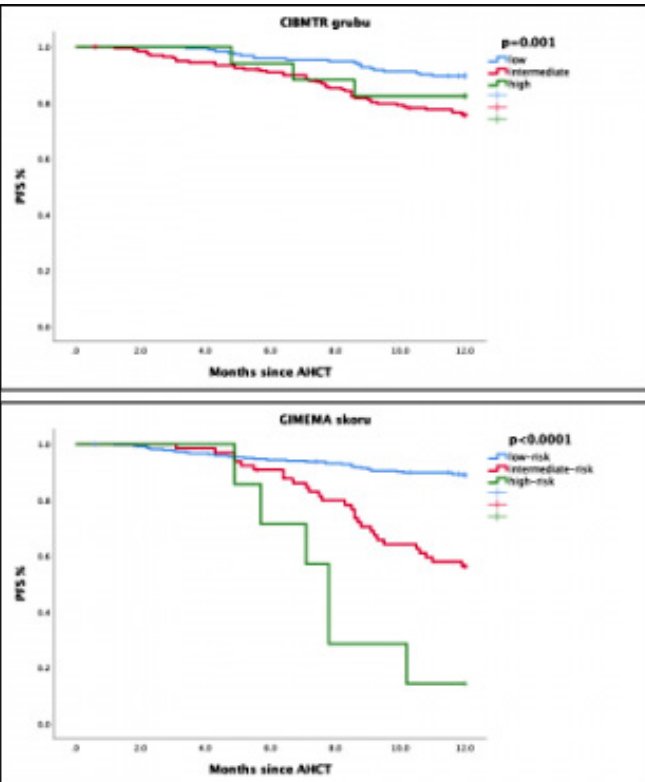
Tablo-1: Hastaların demografik özellikleri

n=410	
Medyan yaş, aralık	62 yıl (26-80)
ISS evre	
I	115 (27,6%)
II	161 (38,6%)
III	133 (31,9%)
Medyan nakilden nöks kadar geçen süre (ay)	19,3 ay
MM alt tipleri (n)	
lgG	216 (%52,7)
lgA	83 (%20,2)
Half zincir	104 (%25,4)
Diğerleri	7 (%1,7)
LDH>NÜS	148 (40,3%)
Yüksek risk sitogenetik özellik	59 (14,1%)
Serum creatinine ≥ 2 g/dL	72 (17,2%)
EMD varlığı	76 (18,5%)
İndüksiyon tedavisi	
PI içeren	308 (73,9%)
PI+IMiD içeren	22 (5,3%)
Diğerleri	80 (19,2%)
İdame tedavisi	108 (26,3%)

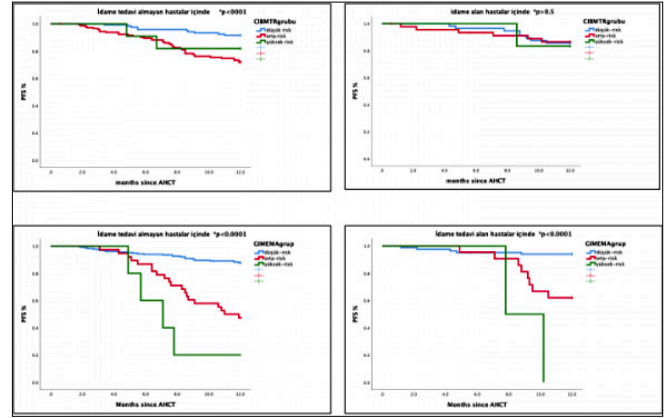
Tablo-2: GIMEMA ve CIBMTR risk gruplarında nöks görülme sıklığı

	GIMEMA			CIBMTR		
	Düşük (n=338)	Orta (n=65)	Yüksek (n=7)	Düşük (n=193)	Orta (n=200)	Yüksek (n=17)
Nöks yok (n=196)	172 (%42)	24 (%35,9)	0	112 (%27,3)	77 (%18,8)	7 (%1,7)
≥ 12 ay nöks (n=143)	129 (%31,5)	13 (%32,2)	1 (%0,2)	61 (%14,9)	75 (%18,3)	7 (%1,7)
<12 ay nöks (n=71)	37 (%9)	28 (%6,8)	6 (%1,5)	20 (%4,9)	48 (%11,7)	3 (%0,7)

GIMEMA	CIBMTR skoru		
	Düşük (n=193)	Orta (n=200)	Yüksek (n=17)
Düşük (n=338)	163	163	12
Orta (n=65)	28	32	5
Yüksek (n=7)	2	5	0



Şekil 1. Erken nöksü belirlemede CIBMTR ve GIMEMA risk skorları



Şekil 2

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-09

Referans Numarası: 43

AFEREZ KALİTESİNİN BELİRLEMESİNDE CD34 POZİTİFLİĞİNE EK BİR GÖSTERGE OLARAK CD116 (GM-CSF RESEPTÖR) KULLANIMI

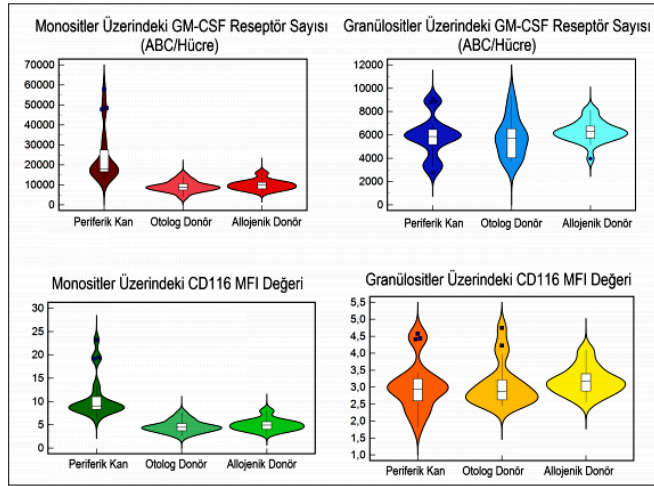
Ayşe Yiğit¹, Hüsnüye Dağdeviren¹, Sıdıka Gülkan Özkan², Hasan Atilla Özkan², Gülderen Yanıkkaya Demirel^{1,2}¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Ad, İstanbul²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ad, Hematoloji Bd, İstanbul

Periferik hematopoetik kök hücre nakli, başta hematolojik maligniteler olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Aferez yöntemi ile hastanın kendisine ait kök hücreler (otolog) veya uygun sağlıklı bir donöre ait kök hücreler (allojenik) toplanarak uygun koşullar altında transplantasyon işlemi gerçekleştirilir. Alınan aferez ürününün kalitesinin değerlendirilmesi hem toplama verimliliğinin ölçülmesi hem de transplantasyon dinamiklerinin takibi açısından oldukça önemlidir. Günümüzde altın standart CD34⁺ kök hücre sayısı kabul edilse de merkezler arası değerlendirme ve hesaplama kriterleri farklılık göstermektedir. Bu çalışmanın amacı, hücreler üzerinde GM-CSFR (CD116) sayısı ve ifadesinin saptanması ile aferez ürününün kalitesinin değerlendirilmesinde CD34'e ek prediktif bir parametre olarak kullanılabilirliğini ölçmektir. Otolog ve allojenik donörlere ait aferez ürünlerinde ve Granüloz Koloni-Stimulan Faktör (G-CSF) almamış sağlıklı donörlerde akan hücre ölçer ile yapılan ölçümlerde CD116 yüzdesi, Ortalama Floresan Yoğunluğu (MFI) ve Antijen Bağlanma Kapasite'sine (ABC) göre hesaplanan GM-CSF reseptör sayısı myeloid hücreler arasında hem de farklı gruplar arasında karşılaştırıldı. CD116 yüzdesi, myeloid hücreler üzerinde ve gruplar arasında anlamlı bir fark göstermezken, en yoğun CD116 MFI değeri ve GM-CSF reseptör sayısı myeloid hücreler içinde monositlerde (ortalama MFI 4,8, ortalama GM-CSFR sayısı 9.560 ABC/Hücre), gruplar arasında ise allojenik donörlere ait aferez ürünlerinde (ortalama MFI değeri 5,0 ± 1,2, ortalama GM-CSFR sayısı 9.965 ABC/Hücre ± 2.479) saptandı. Aferez ürünlerinde CD34 ile CD116 arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p = 0,6) ancak en yüksek CD116 MFI değeri (ortalama MFI 3,79 ± 0,7) ve GM-CSF reseptör sayısı (ortalama GM-CSFR sayısı 7.506 ABC/Hücre ± 1.540) en yüksek lökosit (ortalama 204.513/μL ± 31.20) ve trombosit (165 x 10³/μL ± 40) sayısına sahip olan allojenik donörlerden alınan aferez ürünlerinde gözlemlendi. Otolog donörlerde CD116 yüzdesi ile aferez ürünündeki WBC sayısı arasında pozitif bir korelasyon saptandı (p = 0,008). Bu bilgiler doğrultusunda; aferez örneklerinde CD116 saptanmasının, kök hücre farklılaşmasının önemli sitokinleri IL-3 ve IL-5 reseptörlerinin ortak bağı olan CD137 aracılığı ile hücre yüzeyine bağlanması nedeni ile, aferez ürünlerinin kalitesinin değerlendirilmesinde ve transplantasyon başarısının öngörüsüne yönelik kullanımının kök hücre transplantasyonu için yeni bir belirteç olacağını öngörmekteyiz. Ancak bu yeni belirtecin rutinde kullanılabilmesi için transplant sonrası verilerle birlikte değerlendirilecek geniş kapsamlı araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Transplantasyon, Receptör, Granülosit-Makrofaj Koloni Stimülant Faktör

Kaynaklar

- Worel N, Mansouri Taleghani B, Strasser E. Alman Transfüzyon Tıbbi ve İmmünohematoloji Derneğinin "Hazırlayıcı ve Terapötik Hemaferaz" Bölümü tarafından Terapötik Aferez için Öneriler. Cilt 46, Transfüzyon Tıbbi ve Hemoterapi. 2019. s. 394-406.
- Hester JP, Kellogg RM, Mulzet A, McCredie KB, Freireich EJ. Çevresel Akış Tek Kullanımlık Kanalda Sürekli Akış Hücre Ayırma Prensipleri. Hücre Ayırma Yöntemleri. 1980. s. 101-13.
- Hester JP, Kellogg RM, Mulzet AP, Freireich EJ. Trombosit konsantrisi toplama için sürekli akış teknikleri: Standardizasyon ve verim öngörülebilirliğine doğru bir adım. J Clin Apher. 1985;2(3):224-30.
- Lane TA. Periferik kan progenitor hücre mobilizasyonu ve toplanması. Ball ED, Lister JW, Law P. Hematopoetik kök hücre tedavisi. New York: Churchill Livingstone; 2000. s. 269-86.
- Al-Shami A, Mahanna W, Naccache PH. İnsan Nötrofillerinde Granülosit-Makrofaj Kolonisi uyarıcı Faktörle aktive olan Sinyal Yolları. J Biol Chem. 1998;273(2):1058-63.
- Lanza F, Castagnari B, Rigolin G, Moretti S, Latorraca A, Ferrari L. Akut lösemik blastlarda ve normal hemopoietik hücrelerde GM-CSF reseptörlerinin akım sitometri ile ölçümü. Lösemi. 1997;11(10):1700-10.
- Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, Nayar R, Chin-Yee I. Akım Sitometri ile CD34+ Hücre Tayini için ISHAGE Yönergeleri. J Hematother. 1996;5(3):213-26.



Şekil 1. Periferik kanda, otolog ve allojenik donörlere ait aferez örneklerinde myeloid hücreler üzerindeki GM-CSF reseptör sayılarının ve CD116 MFI değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 14. Ortalama CD116 MFI ve GM-CSF reseptör sayılarının periferik kan ve aferez örneklerinde karşılaştırılması

	Total GM-CSF reseptör sayısı (ABC/Hücre)	Monositler üzerindeki GM-CSF reseptör sayısı (ABC/Hücre)	Granülositler üzerindeki GM-CSF reseptör sayısı (ABC/Hücre)	Total CD116 MFI değeri	Monositler üzerindeki CD116 MFI değeri	Granülositler üzerindeki CD116 MFI değeri
Periferik Kan (n=20)	7.618 ± 2.251	24.013 ± 12.585	5.864 ± 1.705	3,8 ± 1,13	10,8 ± 4,4	3,04 ± 0,7
Otolog Donörler (n=17)	6.632 ± 2.447	9.155 ± 2.620	5.800 ± 1.634	3,46 ± 1,0	4,6 ± 1,2	3,07 ± 0,6
Allojenik Donörler (n=23)	7.506 ± 1.540	9.965 ± 2.479	6.690 ± 908	3,79 ± 0,7	5,0 ± 1,2	3,1 ± 0,4

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

SS-10

Referans Numarası: 120

ERİŞKİN ORAK HÜCRE HASTALARINDA KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GONADAL DURUM VE CİNSEL İŞLEV; UZUN DÖNEM SONUÇLAR

Can Boğa¹, Süheyl Asma¹, Cevahir Özer², Esra Bulgan Kılıçdağ³, İlknur Kozan¹, Mahmut Yeral¹, Aslı Korur¹, Çiğdem Gereklioğlu⁴, Hakan Özdoğu¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi, Adana, Türkiye

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Giriş: Orak hücre hastalığı (OHH) olup organ hasarı gelişen erişkin hastalar, miyeloablatif olmayan allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo HKHN) ile kür olabilmektedir. Okul öncesi çağda nakil olan hastalarda, nakilden sonrası gonadal yan etkiler bildirilmiş olsa da, erişkin hastalar ile ilgili veriler sınırlıdır.

Amaç: Bu çalışmada, Başkent Organ Hasarını Azaltma ve Tıbbi Bakım Geliştirme Programı (BASCARE) kapsamında, Anti-T lenfosit globulin (ATLG) temelli hazırlama rejimi ve nakil sonrası siklofosamid kullanımı ile kan kök hücresi nakli yapılan OHH hastalarında gonadal rezerv ve cinsel işlev değerlendirilmektedir.

Metod: Çalışma ileriye dönük gözlemsel bir çalışma olarak tasarlandı. Eylül 2013'ten Temmuz 2019'a kadar periferik kök hücre nakli yapılan, 2 yıl boyunca graft-versus-host hastalığı olmayan ve immune sistemi baskılayıcı ilaç kullanmayan tüm yetişkin (≥ 18 yaş) OHH hastaları çalışmaya alındı. Altmış bir hastadan 43'ü (uluslararası kayıt sisteminde mevcut hastaların yaklaşık %10'u) gönüllü oldu. Hastalarda nakil sonrası gonadal durum, gonadal hasar riski, cinsel işlev ve gebelik gelişimi değerlendirildi. Kadın hastalarda nakil öncesi ve sonrası adet düzeni karşılaştırıldı. Yumurtalık rezervi için anti-Müllerian hormon ve folikül uyarıcı hormon düzeyleri ölçüldü. Evli olan kadınlarda antral folikül sayısı değerlendirildi. Erkeklerde ejakülat kalitesi değerlendirildi ve testosteron düzeyi ölçüldü. Organ nakli merkezi ile tüp bebek merkezi arasındaki anlaşmaya göre (KIT-KY-33), katılımcılara rutin doğurganlığı koruyucu yöntemler uygulandı. Doğurganlık özelliğini değerlendirmek için, nakil öncesi ve sonrası, spontan veya tüp bebek yöntemi ile oluşan gebelikler not edildi. Cinsel işlev, uluslararası erektil işlev indeksi anketi ve kadın cinsiyet işlev indeksi anketi kullanılarak ölçüldü.

Sonuçlar: Allo HKHN, ikincil amenore ve yumurtalık yetmezliği riskinde artış ile ilişkiliydi (olasılık oranı [OR], 93; %95 güven aralığı [GA], 4.94-17.50, $P = .002$; ve OR, 37.8; %95 GA, 2.03-700.94; $P = .014$, sırasıyla). Nakil sonrası tüm kadınlarda ikincil over yetmezliği gelişti. Erişkin OHH nakli, önemli bir azoospermi riski ile ilişkili bulundu (OR, 4.35; %95 GA, 1.02-18.45; $P = .017$). İki erkekte (%10) orta/ şiddetli ereksiyon kusuru gelişti. Bir kadın hastada kendiliğinden oluşan gebelik, düşükle sonuçlandı. Diğer bir kadın hastada, yardımla gebelik gelişimi ve normal doğum süreci gözlemlendi. Erkek hastalar, başarılı tüp bebek yöntemi ile çocuk sahibi olabildi.

Yorum: Azaltılmış yoğunluklu rejim ile allo HKHN olan ve nakil sonrası siklofosamid kullanılan kadın ve erkek OHH hastaları kür olup yeni organ hasarlarından kurtulmaktadır. Bu hastalarda, spontan gebelik gelişimi mümkün olsa bile geç dönemde, hasta yaşı ile ilişkili gonadal hasar riski olduğu anlaşılmalıdır. Bu çalışma, erişkin OHH nakillerinde doğurganlığı korumada daha etkili önlemlerin tıbbi bakım geliştirme programlarına dahil edilmesi gerekliliği ortaya konmaktadır. Ancak nakil öncesinde doğurganlığı koruma yöntemlerinin bir OHH hastasına olan riskleri de dikkate alınmalıdır

Anahtar kelimeler: Sickle Cell Disease, Allogeneic Transplantation, Gonads

Kaynaklar

- Ozdogu H, Boga C, Asma S, et al. Organ damage mitigation with the Baskent Sickle Cell Medical Care Development Program (BASCARE). Medicine (Baltimore). 2018; 97(6):e9844
- Ozdogu H, Boga C, Yeral M, et al. Excellent outcomes of allogeneic transplantation from peripheral blood of HLA-matched related donors for adult sickle cell disease with ATLG and posttransplant cyclophosphamide-containing regimen: an update work. Bone Marrow Transplant. 2020 55(8):1647-1651

3. Tirri BF, Häusermann P, Bertz H, et al. Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD. Bone Marrow Transplant. 2015;50(1):3-9
4. Turunç T, Deveci S, Güvel S, Peşkiroglu L. Uluslararası cinsel işlev indeksinin 5 soruluk versiyonunun (IIEF-5) Türkçe geçerlilik çalışmasının değerlendirilmesi. The assessment of Turkish validation with 5 question version of International Index of Erectile Function (IIEF-5). Türk Üroloji Dergisi 2007; 33(1):45-49.
5. Öksüz E, Malhan S. Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi. Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik analizi. Uluslararası cinsel işlev indeksinin 5 soruluk versiyonunun (IIEF-5) Türkçe geçerlilik çalışmasının değerlendirilmesi. The assessment of Turkish validation with 5 question version of International Index of Erectile Function (IIEF-5). Sendrom. 2005 (1):54-59.

■ Lenfoma

SS-11 Referans Numarası: 127

HODGKİN VE NON-HODGKİN LENFOMADA ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARI: ÇOK MERKEZLİ TÜRKİYE DENEYİMİ

Ayşe Uysal¹, Nur Soyer², Hakan Özdoğu³, Hakan Göker⁴, Olgu Erkin Çınar⁴, Burak Deveci⁵, Asu Fergün Yılmaz⁶, Işık Kaygusuz Atagündüz⁶, Ali İrfan Emre Tekgündüz⁷, Filiz Vural²

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Özel Medstar Hastanesi, Antalya, Türkiye

⁶Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁷Memorial Bahçelievler Hastanesi Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi, İstanbul, Türkiye

Giriş: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) genellikle, olog kök hücre transplantasyonunun (OKHN) başarısızlığından sonra ve yoğun bir şekilde ön tedavi görmüş, relaps/refrakter lenfomalı genç ve/veya fit hastalar için kullanılan tedavi seçeneğidir. OKHN' den sonra nüks kötü bir prognoz ile ilişkilidir ve allo-HKHN, OKHN sonrası nüks eden lenfomalar için halen potansiyel tek küratif tedavi yöntemidir.

Materyal ve Metot: Bu retrospektif, çok merkezli çalışmada Temmuz 2007 ile Haziran 2021 arasında allo-HKHN yapılan hodgkin lenfoma (HL) ve non-hodgkin lenfoma (NHL) lenfomalı 102 hasta değerlendirildi. Hastaların nakil anındaki demografik ve klinik özellikleri, donör tipi, hazırlama rejimi, infüze edilen CD34+ kök hücre dozu (x106/kg) ve transplantasyon sonuçları [nötrofil/trombosit engraftmanının süresi, akut/kronik graft versus host hastalığının (GVHH), CMV reaktivasyonu, vazooklüzif hastalık/sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (VOD/SOS), transplantasyon sonrası hastalık yanıtı, ilk 100 günlük transplant ilişkili mortalite, progresyonsuz sağ kalım (PFS) ve toplam sağkalım (OS)] değerlendirildi.

Bulgular: Allo-HKHN yapılan 102 hastanın 64' ü (%62,7) NHL 38' i (%37,3) HL tanılı olup nakil anındaki demografik ve klinik özellikleri tablo 1' de verildi. Nakil anında 70 (%68,6) hasta kemosenstifti. Kök hücre kaynağı olarak 1 hastada kemik iliği kullanılırken geriye kalan hastalarda periferik kan kullanılmıştı. Nötrofil ve trombosit engraftmanı sırasıyla 8 (%7,8) ve 12 (%11,8) hastada olmamıştı. VOD/SOS profilaksisi 61 (%59,8) hastaya uygulanırken profilakside en çok sırasıyla defibrotit (%62,3) monoterapisi kullanılmıştı. Dokuz (%8,9) hastada VOD/SOS gelişmişti. Nakil sonrası tam yanıt ve kısmi yanıt oranı %74,5 saptandı. Otuz bir (%30,4) hastada CMV reaktivasyonu gözlemlenirken hem akut GVHH hem kronik GVHH olarak en çok ciltte gelişmişti (sırasıyla %51,6 ve %60). Nakil ve nakil sonrası özellikler tablo 2' de verilmiştir.

PFS açısından tanı grupları, hazırlama rejimi, donör tipleri ve akut GVHH gelişip gelişmemesine göre istatistiksel anlamlı fark saptanmazken (p>0,05), kronik GVHH gelişen ve gelişmeyenler arasında PFS açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0,049) (Grafik-1). Kronik GVHH gelişenlerde gelişmeyenlere göre OS de anlamlı farklı yoktu (p=0,87). Yoğunluğu azaltılmış rejim kullanılanlarda myeloablatif rejime göre ve nakil anında en az kısmi yanıtı olanlarda aktif hastalığı olanlara göre OS istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,01 ve p=0,032) (Grafik-2). Takipte 30 (%29,4) hastada nüks/progresyon görülürken, halen 46 (%45,2) hasta sağ olarak izlenmektedir.

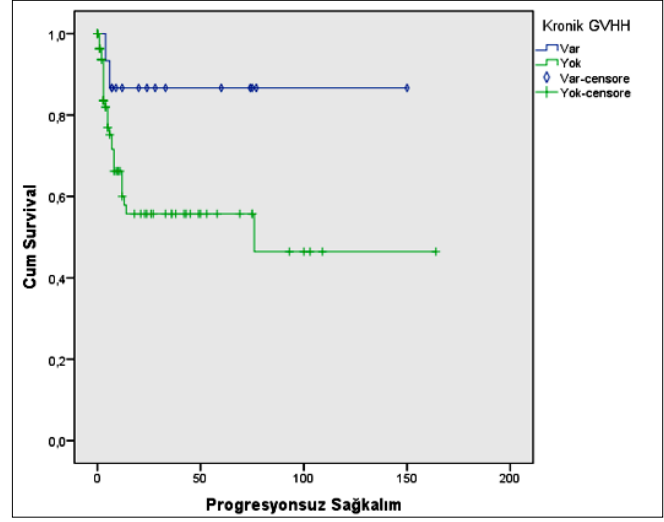
Tartışma-Sonuç: Hem HL hem de NHL lenfomada artan tedavi seçeneklerine rağmen halen relaps/refrakter lenfomalar özellikle OKHN başarısızlığı

olan hastalarda kötü prognoza sahiptir. Bu hastalarda allo-HSCT tek küratif tedavi seçeneği olup nakil başarısı için özellikle genel sağ kalımda nakil öncesi hastalık yanıtı büyük önem taşımaktadır. Bizim hasta grubumuzda da aktif hastalığı olanların hem genel OS hem de nakil ilişkili mortalite oranı yüksekti.

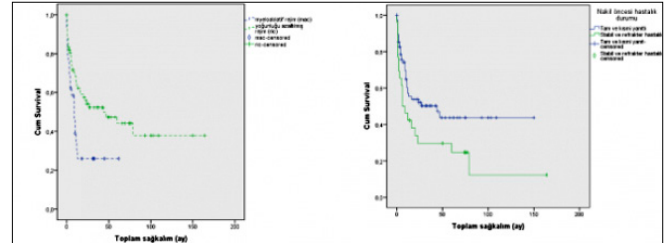
Anahtar kelimeler: Hodgkin lenfoma, non-hodgkin lenfoma, allojenik kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Jantunen E, Sureda A. The Evolving Role of Stem Cell Transplants in Lymphomas. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18: 660-673
2. Massoud MR, Caimi PF, Ferrari N, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphomas: a single-institution experience. Rev Bras Hematol Hemoter. Oct-Dec 2016;38(4):314-319



Grafik 1. Kronik graft versus host hastalığı ve progresyonsuz sağ kalım ilişkisi



Grafik 2. Hazırlama rejimi ve nakil öncesi hastalık yanıtı ile toplam sağ kalım ilişkisi

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	
Hasta sayısı	102 (%)
Cinsiyet	
Erkek/Kadın (%)	59 (%57,8)/43 (%42,2)
Ortanca yaş (min-max)	38,5 (16-64)
Tanı	
HL/NHL (%)	38 (%37,3)/64 (%62,7)
Tanıda evre	
I-II/III-IV/Bilinmeyen	9 (%8,8)/86(%84,3)/7(%6,9)
Nakilde Karnofsky skoru	
≥80/<80	95 (%93,1)/7 (%6,9)
Tanıdan nakile geçen ortanca süre, ay (min-max)	28,5 (5-222)
Allo-HKHN öncesi ortanca tedavi sayısı (min-max)	4 (1-8)
Allo-HKHN öncesi OKHN	
Var/Yok	70 (%68,6)/32 (%31,4)
Nakil öncesi nivolumab tedavisi	
Var/Yok	8 (%7,8)/94 (%92,2)
Allo-HKHN' de hastalık durumu	
Tam-Kısmi yanıt/Stabil-Refrakter-progrese hastalık	76 (%74,5)/26 (%25,5)

Tablo 2. Hastaların nakil ve nakil sonuçlarının özellikleri	
Donör (%)	
Tam uyumlu akraba	70 (%68,6)
Akraba dışı	
10/10	16 (%15,7)
9/10	6 (%5,9)
Haploidentik	10 (%9,8)
Hazırlık rejimi (%)	
Myeloablatif/Yoğunluğu azaltılmış	29 (%28,4)/73 (%71,6)
Kan grubu uyumsuzluğu	
Var	45 (%44,1)
Yok	56 (%54,9)
Bilinmeyen	1 (%1)
CD34+ kök hücre dozu (x106/kg)	6,92 (2,1-26,28)
Ortanca nötrofil engraftmanı, gün (min-max)	13 (8-33)
Ortanca trombosit engraftmanı, gün (min-max)	13 (8-42)
Akut GVHH	
Var/Yok	31 (%30,4)/71 (%69,6)
Kronik GVHH	
Var/Yok	15 (%14,7)/87 (%85,3)
İlk 1 ayda donör kimerizm ≥90	73 (%71,6)
İlk 100 günlük transplant ilişkili mortalite	25 (%24,5)
Ortanca progresyonsuz sağkalım, ay (min, max)	7,5 (0-164)
Ortanca toplam sağkalım, ay (min-max)	11 (0-164)

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-12

Referans Numarası: 137

PEDİATRİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE EASIX SKORLAMASI İLE SAĞKALIM VE VENO-OKLÜZİF HASTALIĞIN ÖNGÖRÜLMESİ

Koray Yalçın¹, Suna Çelen¹, Suleimen Zhumatayev^{2,3}, Nargiz Azizova Gurbanzade², Mais Mazen Jazazi^{2,4}, Vedat Uygun⁵, Gülsün Karasu^{2,5}, Akif Yeşilipek^{2,5}

¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

²Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

³Nazarbayev Üniversitesi, Kazakistan

⁴Queen Rania Al-Abdullah Çocuk Hastanesi, Ürdün

⁵Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya

Giriş: Günümüzde hematopoetik kök hücre naklinde (HKHN) en önemli klinik sorun transplant ilişkili mortalitedir. Endotel disfonksiyonu ise transplant ilişkili mortaliteye neden olan komplikasyonların patofizyolojisinde çok önemli rol oynamaktadır. Erişkinlerde yapılmış çalışmalarda EASIX (Endothelial Activation and Stress Index) skorlamasının nakil sonrası mortaliteyi öngörmeye etkili olduğu ve endotelial homeostazı gösteren belirteçlerle ilişkisi gösterilmiştir.

Bu çalışmada amacımız EASIX skorunun pediatrik HKHN bağlı erken dönem komplikasyonlar ve sağkalımı öngörmedeki etkinliğini araştırmaktır.

Metod: Bu çalışma merkezimizde Ocak 2018 – Eylül 2021 tarihleri arasında HKHN uygulanan 343 çocuk hastanın retrospektif analizini içermektedir.

EASIX skoru daha önce Luft ve ark tarafından tarif edildiği gibi hesaplanmış, veno-oklüzif hastalık (VOH) tanısı Çorbacioğlu ve ark tarafından tanımlanan EBMT önerilerine uygun şekilde belirlenmiş ve son olarak graft versus host hastalığının (GVHH) tanımlanmasında Glucksberg kriterleri kullanılmıştır.

Sonuçlar: Çalışmaya katılan hastaların ortanca yaşı 81 ay (1-248 ay) olarak saptanmış, 118 hastada primer hastalığın malign griye kalan 225 hastada ise non-malign olduğu tespit edilmiştir. Donör tipine göre analiz edildiğinde 204 hastaya uyumlu akraba dışı donörden, 73 hastaya uyumlu kardeş vericiden, 23 hastada uyumlu akraba vericiden ve 43 hastaya ise haploidentik vericiden HKHN uygulanmıştır. Tüm bu nakiller sırasında 196 işlemde periferik kan, 127 işlemde kemik iliği, 12 işlemde periferik kan ve kemik iliği ve 8 işlemde ise kemik iliği ve kordon kanı kullanılmıştır.

Hastaların 90'ında (%26) akut GvHH gelişmiştir. Bu hastaların 47'sinde evre 2, 22'sinde evre 3 ve 21'inde ise evre 4 akut GvHH gözlenmiştir. Hastaların 21'inde (%6,1) VOH gelişmiştir ve bu nedenle kaybedilen hasta olmamıştır.

HKHN'nin farklı aşamalarında EASIX skoru analiz edildiğinde; hazırlık rejimi öncesi ortanca EASIX değeri 0,64 (0,11 – 16,16), nakil günü (0. gün) ortanca EASIX değeri 1,48 (0,17 - 107), nakil sonrası 15. Günde ortanca EASIX değeri 2,6 (0,12 - 148) ve nakil sonrası 30. Günde ortanca EASIX değeri 1,9 (0,29 – 71,3) olarak saptanmıştır. Hazırlık rejimi öncesi EASIX skorları malign hastalıklarda anlamlı olarak artmıştır (p<0.001). Yaşa göre analiz edildiğinde ise 7 yaşından büyüklerde hazırlık rejimi öncesi ve nakil günü EASIX skorlarının anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (sırasıyla p=0.001 ve p=0.009).

Nakil sonrası herhangi bir zamanda VOH geçiren hastalarda hazırlık rejimi öncesi EASIX skorlarının anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0.001). EASIX skorları ile akut GvHH gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. EASIX skorlarının ölçüldüğü nakilin bütün dönemlerinde yüksek EASIX skorlarının, sağkalım oranlarında düşüşle anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır ve bu ilişkinin nakilin erken dönemlerinde yapılan skorlamalarda daha güçlü olduğu belirlenmiştir (hazırlık rejimi öncesi EASIX p<0.001, nakil günü EASIX p<0.001, nakil sonrası 15. Gün EASIX p=0.03 ve nakil sonrası 30. Gün EASIX p=0.05).

Tartışma: Bu çalışmada yüksek EASIX skorlarının artmış VOH riski ve azalmış sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Geniş pediatrik hasta serilerinde yapılacak çalışmalarda EASIX skorunun, risk-bazlı tedavi stratejilerinin oluşturulmasında kullanılabilecek erken bir belirteç olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: EASIX skoru, pediatrik hematopoetik kök hücre nakli, veno-oklüzif hastalık

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-13 Referans Numarası: 118**HEMOGLOBİNS TRAIT DÖNÖRLERİN AFEREZLE KÖK HÜCRE ÜRÜN TOPLAMA ETKİNLİĞİ VE HÜCRESEL ÜRÜNDE İNVİVO KALİTE KONTROL ÇALIŞMASI**Duygu Nurdan Avcı¹, İlknur Kozanoğlu¹, Can Boğa¹¹Başkent Üniversitesi Adana Dr.Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Erişkin Kemik İliği Nakli Ve Hücre Tedavi Merkezi

Giriş:Orak hücre hastalarında günümüzdeki tek küratif tedavi seçeneği olan allogeneik kemik iliği nakli (Allo KHN)' dir. Allo KHN için Hb S trait (taşıyıcı) donörler mobilize edilebilmektedir. Hb S taşıyıcılığı, orak hücre hastalıkları için heterozigot ve selim bir durumdur. Orak hücre anemili hastalarda tam uyumlu sağlıklı kardeş donör bulma şansı çok düşük olmakla birlikte, orak hücreli taşıyıcı kardeşlerden de nakil yapılabilmektedir.

Tam uyumlu donör şansı olmayan hastalardan alternatif kök hücre kaynakları ile nakil çalışmaları devam etmektedir. G-CSF uygulanmasının HbS trait donörlerde güvenli olduğuna dair ekibimizin daha önceki çalışmaları mevcuttur.

Literatürde Hb S trait donörlerde kök hücre toplama etkinliği ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Amaç: Sağlıklı vericiler karşılaştırıldığında Hemoglobin S trait donörlerin aferez ile kök hücre ürün toplama etkinliği ve hücresel üründe in-vivo kalite kontrol değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metod: Çalışma çok merkezli, retrospektif, kesitsel bir kayıt çalışması olacaktır. Ocak 2010 – Ocak 2022 tarihleri arasında kapsayacaktır. Bu çalışma Türk Hematoloji Derneği (THD) Donör Akademi Araştırma Takımı (DART) çalışması olarak yürütülecektir. Çalışmaya allogeneik akraba ya da akraba dışı nakiller için Hb S trait kök hücre vericisi olan, THD kılavuzuna göre kök hücre donörü olma kriterlerini taşıyan, ve mobilizasyonu amaçlı G-CSF uygulanan donörler dahil edildi. Hb S trait donörlerde akım sitometri ile mikrolitredeki periferik kan CD34 pozitif (+) kök hücre sayısı ve toplanan üründeki CD34+ hücre sayıları dosya taraması ile tespit edildi. Ayrıca kök hücrelerin in vivo etkinliğini test edebilmek amacıyla alıcılardaki nötrofil ve trombosit engraftman zamanları kayıt altına alındı. Etnik köken ile ilgili farklılığı ortadan kaldırmak için nakil yapılan orak hücre anemili hastaların sağlıklı kardeş vericileri kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Tüm verilere hastane bilgi yönetim sistemi Nucleus (Monad v11, Ankara, Turkey) aracılığıyla ulaşıldı.

Sonuçlar: Yaşları 11-52 y arasında olan, 28'i (%41.7) kadın 67 hastanın sonuçları değerlendirildi. Donörlerin 30'u (%46,2) Hb S trait idi. Hb S trait donörlerin hepsi Eti Türklerinden oluşmaktaydı.. Donörlerin periferik kandaki lökosit sayısı ortalaması 43.3±9.8 mCL , Hb S trait donörlerde 46.9±12.4 mCL iken Hb S trait olmayan donörlerde 45.3±11.8 mCL idi. Periferik kandaki CD34 yüzdesi (%) tüm donörlerde 0.2±0.1, Hb S trait 0.2±0.1, HbS trait olmayan donörlerde 0.2±0.1 olarak hesaplandı. Periferik kanda μ l' deki CD34 ortalaması tüm donörlerde 73.8±44.7 μ l, Hb S trait 68.2±29.7 μ l, Hb S olmayan donörlerde ise 78.6±54.3 uL idi. Üründeki CD34 %si tüm donörlerde 0.8±0.3, Hb S trait donörle 0.9±0.4, Hb S trait olmayan donörlerde 0.8±0.3 olarak hesaplandı. Üründeki hesaplanan CD34 hücre/kg miktarı tüm donörlerde 7.9±1.3, , Hb S trait donörle 7.9±1.5, Hb S trait olmayan donörlerde 7.9±1.2 idi (tablo 1) . Hb S trait donörler ile Hb S trait olmayan donörlerin verileri karşılaştırıldı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tablo 2). Alıcılardaki nötrofil engraftman zamanları değerlendirildiğinde, tüm hasta grubunda ortalama 19.6 gün iken, Hb S trait donörlerden nakil yapılanlarda 20.7 günde, Hb S trait olmayan donörlerden yapılanlarda 18.7 günde nötrofil engraftmanı olduğu tesbit edildi. Hiçbir hastada engraftman yetmezliği ve kötü graft fonksiyonu görülmedi.

Yorum:Daha önce ekibimiz tarafından yapılmış olan çalışmalarda Hb S trait donörlerin güvenli bağışçı olabildikleri gösterilmiştir. Toplama etkinliğinin etnik kökenlere göre değişebileceği rapor edilmesine rağmen, çalışmamızda Eti türk kökenli Hb S trait donörler ile diğer donörlerin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark olmadığı tesbit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: hb s trait, kök hücre toplama, kök hücre aferezi

■ Kaynaklar

1. Gereklioglu C, Kozanoğlu I, Ozdogu H, et al. Granulocyte colony stimulating faktör administration among hemoglobin S trait donors. Journal of clinical apheresis. 2018;33(1):65-71. doi: 10.1002/jca.21566.
2. Altaf SY, Apparley JF, Olavarria E. Matched unrelated donor transplants-State of the art in the 21st century. Semin Hematol. 2016; 53(4): 221– 229.
3. Majhail NS, Murphy EA, Denzen EM, et al. The national marrow donor program's symposium on hematopoietic cell transplantation in 2020: a health care resource and infrastructure assessment. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18(2): 172– 182.
4. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. Am J Epidemiol. 2000; 151(9): 839– 845.
5. Karacaoğlu PK, Asma S, Korur A, et al. East Mediterranean region sickle cell disease mortality trial: retrospective multicenter cohort analysis of 735 patients. Ann Hematol. 2016; 95(6): 993– 1000.
6. Tripette J, Connes P, Hedreville M, et al. Patterns of exercise-related inflammatory disease in sickle cell trait carriers. Br J Sports Med. 2010; 44(4): 232– 237.
7. Liem RI, Chan C, Vu TT, et al. Longitudinal association among sickle cell trait, fitness, and cardiovascular disease risk factors in CARDIA. Blood. 2017; 129: 723– 728.
8. Ozdogu H, Boga C. Hematopoietic stem cell transplantation in adult sickle cell disease: problems and solutions. Turk J Hematol. 2015; 32(3): 195– 2015.

Tablo 1. Frekans

	Sca trait N=30(46,2)	Normal N=35(53,8)	Toplam N=65(100)
Periferik lökosit sayısı mean±SD	43,3±9,8	46,9±12,4	45,3±11,8
Perifer CD34% mean±SD	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1
Perifer CD34 μ l mean±SD	68,2±29,7	78,6±54,3	73,8±44,7
Ürün CD34% mean±SD	0,9±0,4	0,8±0,3	0,8±0,3
Ürün CD34 hücre/kg mean±SD	7,9±1,5	7,9±1,2	7,9±1,3

Tablo 2. Hb S trait donör ve Hb S trait olmayan donörlerin karşılaştırılması (t test)

	Sca trait N=30(46,2)	Normal N=35(53,8)	P*
Periferik lökosit sayısı mean±SD	43,3±9,8	46,9±12,4	0,2
Perifer CD34% mean±SD	0,2±0,1	0,2±0,1	0,9
Perifer CD34 μ l mean±SD	68,2±29,7	78,6±54,3	0,3
Ürün CD34% mean±SD	0,9±0,4	0,8±0,3	0,5
Ürün CD34 hücre/kg mean±SD	7,9±1,5	7,9±1,2	0,7

■ Multipl Myelom

SS-14 Referans Numarası: 36**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPL MİYELOM HASTALARININ HEPATİK SEROKONVERSİYONUNUN TAKİBİ**Gülşah Akyol¹, Ali Ünal¹¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü

Giriş: Multipl myelom bir B hücre malignitesidir ve günümüzde sitotoksik ajanlar, imidler, protezom inhibitörleri, steroidler ve kök hücre transplantasyonu temel tedavileri oluşturmaktadır. Mevcut bu tedaviler, hepatit reaktivasyon riskini artırması beklenmektedir. Dolayısıyla hepatik serokonversiyon riski olanlara profilaktik antiviral ilaç başlanmaktadır.

Amacımız multiple myelomlu nakil yapılan hastalarda hepatik serokonversiyonu, profilaktik tedavinin etkin olup olmadığı, KCFT bozukluğu olan hastalar nasıl izlenmiş belirlemektir.

Yöntemler: Aralık 2008 ile Aralık 2019 arasında Erciyes Üniversitesi'nde hematopoetik kök hücre nakli yapılan 491 Multiple Myelom nakli, hepatit reaktivasyonu ve hasta sağkalımına etkisi açısından retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Medyan takip süresi 32 (0-146) aydı. Hastaların %64,2'si erkekti. IgG / kappa en fazla Ig tipi idi (%36.3). Transplant sonrası üçüncü ay yanıtı hasta oranı %67.6 idi (sırasıyla %34.6 CR ve %33 VGPR). Hastaların çoğu evre 3 (%44.4) idi. 61 nakilde Hbsag veya antiHbc pozitifliği nedeniyle antiviral tedavi verildi. Bunlardan sekiz hasta ikinci kez antiviral profilaksi alan hastalardı. Bu hastaların 12'sinde profilaktik tedaviye rağmen karaciğer enzimlerinde yükselme görüldü. Bunlardan 11'inde önceden Hbsag pozitifliği vardı ve biri antiHCV pozitif idi. On iki hastanın altısı, transplantasyon sonrası revlimid kullanım öyküsü olan hastalardı. Başlangıçta 61 hastanın yaşam beklentisi diğer hastalara göre daha kısa olmasına rağmen, daha sonra nüks, enfeksiyon vb. nedenlerle genel sağkalım değişmedi.

Tartışma: Karaciğer enzimleri yüksek olan hastalar hbsag+ idi ve transplantasyon sonrası yarısı lenalidomid alıyordu. Bize göre Hbsag+ ve antiHbc+ olan hastalarda uygulanan profilaktik ilaçlar doz ve ilaç olarak farklı olmalıdır.

Transplant hastalarında karaciğer fonksiyon testinin bozulmasına neden olacak birçok faktör vardır. hepatik virüslerin yanı sıra CMV olabilir veya birlikte kullanılan ilaçların toksisitesi olabilir.

Daha önceki yayınlarda multiple myeloma olan hastalarda hepatit B reaktivasyonu nadir ve vaka serileri şeklindedir(1). Kök hücre transplantasyonu en büyük risk faktörü olarak gösterilmiştir. Enterkavir profilaksisine rağmen reaktivasyon bildirilmiştir(2).

Sonuç: Hepatik seroloji pozitif olanların yaşam beklentisi düşük olduğu için bu hastaların erken dönemde etkin tedaviye ihtiyacı vardır. Hepatit B için antiviral profilaksi alıp ,lenalidomide alan hastalar daha sık aralıklarla takip edilmelidir. Hbsag+ ve antiHbc+ olan hastalarda uygulanan profilaktik ilaçlarla ilgili geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Myeloma, Kök Hücre Nakli, İmmünomodülatuar ilaçlar, Viral enfeksiyonlar

Kaynaklar

1. Tsukune Y, Sasaki M, Komatsu N. Reactivation of Hepatitis B Virus in Patients with Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11):1819. Published 2019 Nov 19. doi:10.3390/cancers11111819
2. Reynolds G, Stewart T, Harrison SJ, Spencer A, Teh BW. Hepatitis B reverse seroconversion despite entecavir prophylaxis in a myeloma patient on multiple novel agents: a case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2021 May;62(5):1271-1274. doi:

Multiple myeloma kök hücre nakli yapılan hepatit seroloji pozitif olup karaciğer fonksiyon testi bozukluğu olan hastaların özeti

HASTA NO	HASTA	Hepatik seroloji	Kullanılan profilaktik ilaç	Suçlanan hepatit nedeni	İx önce LEN kullanımı	Nakil zamanı (ay)	HbvDNA veya HcvRNA	Karaciğer biverası
1	A.S.N	hbsag	tenofovir	HBV	+	13	pozitif	-
2	F.T	hbsag	tenofovir	CMV	+	1	negatif	-
3	F.A	hbsag	lamivudine	HBV	-	5	negatif	-
4	H.Y	hbsag	-	??	+	2	bilgi yok	-
5	K.G	hbsag	tenofovir	voriconazole	+	3	negatif	-
6	M.K	hbsag	tenofovir	Hepatocell Ca	-	İx öncesi	pozitif	+
7	N.S	antiHCV	sofosbuvir	HCV	-	7	pozitif	+
8	N.K	antiHbc	tenofovir	???	-	İx öncesi	bilgi yok	-
9	O.Ç	hbsag	-	HBV	-	5	pozitif	+
10	S.G	hbsag	lamivudine	HBV	-	3	pozitif	-
11	S.Y	hbsag	lamivudine	HBV	+	İx öncesi	pozitif	+
12	S.M	hbsag	-	HBV	+	5	negatif	+

Hematopoietik Kök Hücreler

SS-15

Referans Numarası: 89

İLERİ YAŞ HASTALARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARINA YÖNELİK BİR ANALİZ

Duygu Nurdan Avcı¹, Süheyl Asma², Mahmut Yeral¹, Cem Kis¹, Mutlu Kasar¹, İlnur Kozanoğlu¹, Can Boğa¹, Hakan Özdoğu¹

¹Başkent Üniversitesi Adana Uygulama Ve Araştırma Merkezi Hastanesi

Giriş: Avrupa ve Amerika verileri, akut myeloblastik lösemisi (AML) ve multiple myeloma (MM) olgularında hasta yaşı'nın, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonuçlarını etkilemediği yönündedir. Nakil öncesinde, işlem riski bakımından yaşa göre düzeltme yapılması ve uygun bir klinik bakım programı uygulanması ile ileri yaş hastalarda, daha genç hastalara göre, benzer sonuçlar elde edilebilir.

Amaç: Bu çalışmada, ileri yaş hastalarda HKHN sonuçlarının nasıl etkilendiği araştırıldı.

Metod: Bu çalışma geriye dönük tek merkezli bir kayıt çalışması olarak tasarlandı. Çalışmada 2004 ile 2021 yıllarını kapsayan HKHN sonuçları, yaşları 16-75 y arasında olan, 423'ü (%41.9) kadın 1111 hastada değerlendirildi. Hastalarda 65 y öncesi ve 65y ve sonrasında ait sonuçlar değerlendirildi. Veriler hasta dosyalarından, 2010 yılı ve sonrasında ait veriler ise uluslararası standartları karşılayan PRANA Elektronik Sağlık Kayıt Sisteminden (Monad, Nucleus, sürüm 9.35.59, Ankara) toplandı. Yaşa göre değişen genel yaşam ve hastalısız yaşam eğrileri log-rank testi ile kümülatif nüks dışı mortalite insidansı Gray's testi ile kıyaslandı.

Sonuçlar: Yaşları 16-71y arasında olan, 423'ü (%41.9) kadın 1111 hastanın sonuçları analiz edildi. Hastalıklarına göre en sık ilk üç sırayı 326 (%32.5) ile multiple myeloma (MM), 177 (%17.5) ile akut myeloblastik lösemi (AML) ve 152 (%15) ile Hodkin dışı lenfoma (HDL) oluşturdu. Otolog HKHN'de yaşa göre genel yaşam eğrileri arasında belirgin fark bulunmazken, allogeneik HKHN grubunda ileri yaş olgularda daha olumsuz sonuçlar elde edildi (p =0.354 ve p =0.001). Hastalısız yaşam eğrileri arasında yaşa göre belirgin fark saptanmadı. Kümülatif nüks dışı mortalite insidansları bakımından yaşa göre AML grubunda belirgin fark saptanırken (p =0.001), MM ve HDL gruplarında sonuçlar yaştan etkilendi.

Yorum: Bu çalışma, allogeneik HKHN uygulanan hastalarda ileri yaş faktörünün önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca, allogeneik HKHN yapılması zorunlu hastalarda yaşa göre yapılacak düzenlemelerin daha fazla geliştirilmesinin gerekli olduğu ortaya konmaktadır.

Anahtar kelimeler: ileri yaş, hematopoietik kök hücre nakli

Kaynaklar

- 1- Koreth J, Aldridge J, Kim HT, et al. Reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation in patients over 60 years hematologic malignancy outcomes are not impaired in advanced age. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 Jun;16(6):792-800
- 2- Chevallier P, Szydlo RM, Blaise D, et al. Reduced intensity conditioning before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients over 60 years: a report from SGFM-TC *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(2):289-294
- 3- Brunner AM, Kim HT, Coughin E, et al. Outcomes in patients age 70 or older undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(9):1374-1380
- 4- Chihara D, Izutsu K, Kondo E, et al. High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for elderly patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma a nationwide retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014-20(5):684-689

■ Multipl Myelom

SS-16

Referans Numarası: 29

MULTİPLE MYELOMA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKİL HAZIRLIKTAKI MELFALAN 140MG/M2 DOZU, STANDART DOZ MELFALAN KADAR ETKİLİ Mİ?Gülşah Akyol¹, Muzaffer Keklik¹, Ali Ünal¹, Mustafa Çetin², Bülent Eser³, Leylagül Kaynar⁴¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü, Kayseri²Medstar Hastanesi, Antalya³Medicalpark Hastaneler Grubu, Antalya⁴Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi, İstanbul

Giriş: Melfalan 200 mg/m² dozu (Mel200) Multiple Myelomada otolog kök hücre nakli için standart hazırlama rejimi olarak uzun süredir kullanılmaktadır. 140 mg/m² Melfalan (Mel140) ise yaş veya böbrek hasarından dolayı toksite beklentisi fazla olan hastalarda tercih edilmektedir.

Amacımız Melfalan 200 mg/m² ile 140 mg/m² melfalan, etkinlik ve tolerabilite açısından fark gösterip göstermediğini retrospektif olarak değerlendirmektir.

Yöntem: Hastanemizde otolog kök hücre nakli yapılan Multiple Myelomalı 381 hasta dahil edildi. Birden fazla nakli olan hastaların ilk nakil verileri değerlendirildi. Cinsiyet, ek hastalık, evre, nakil öncesi aldığı son antimiyelom ilaç, nakil öncesi remisyonunda olup olmaması, nakil cevabına bakıldı.

Bulgular: Hasta ilişkili bulgular; 240'ı erkek, 141'i kadın, 140 hastada (%36.7) en az bir eşlik eden hastalığı olan toplam 381 otolog nakil olan myelom hastası, incelemeye alındı. 93 hastanın (%24.4) birden fazla kök hücre nakli vardı. Hastaların çoğunluğunu evre 3 (%43.6) hastalar oluşturmaktaydı. 55 hastada (%14.4) böbrek fonksiyon testi bozukluğu vardı. (Resim1)

Cevaplar; Nakil öncesi son kemoterapi protokol VAD alanların oranı, Melfalan dozu 140 Mg grubunda, Melfalan dozu 200 mg grubundan anlamlı olarak daha yüksekti %34.5 vs %19 (p <0.05).

Nakil öncesi son protokol VAD ve BOR içeren kemoterapi grubunda öngörülen sağkalım süresi LEN grubundan anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti.

Nakile girerken remisyonunda olan ve olmayan grupta her ikisinde de Melfalan dozu 140 Mg ve 200 mg olan gruplarda VGFR+CR elde etme oranları anlamlı (p >0.05) olarak farklılık göstermemiştir. Ayrıca VGFR+CR ile daha az yanıt elde edilen gruplar arasında öngörülen sağkalım süresi anlamlı (p >0.05) farklılık göstermemiştir.

Nakile girerken remisyonunda olsun veya olmasın, Melfalan 200 mg kullanan grupta öngörülen sağkalım süresi Melfalan 140 mg kullanan gruptan anlamlı (p <0.05) olarak daha yüksekti.

VGPR veya CR cevap elde etme açısından nakil öncesi 140 mg veya 200 mg kullanmak açısından fark yoktu.

Tartışma: Hastalarda VGPR veya CR elde oranları açısından 140mg/m² ile 200mg/m² açısından fark yoktu. Bizim bu çalışmada 140 mg/m² verilenlerin sağkalımı daha düşük bulunmuştur. Acaba hastaların performansı düşük olduğu için 140 mg/m² verilen hastaların yaşam beklentisi zaten Melfalandan bağımsız olarak düşük olması mıydı.

Daha geniş retrospektif çok merkezli bir çalışmada, bizim bu çalışmadan farklı olarak; nakil öncesi VGPR ve CR olan grupta 140 vermek OS avantajı sağlarken, daha az cevap ile nakile girerken 200 mg/m² kullanmak PFS, OS, relaps açısından istatistiksel olarak daha yararlı bulunmuş(1). Günümüzde antimiyelom ilaçlar sürekli gelişim göstermekte ve nakilden beklenen fayda elde edilmese de bu ilaçların kullanımını ile belirgin yanıt ve sağkalım avantajı sağlanan hastalar giderek artmaktadır.

Nakil öncesi son ilaç protokolü olarak Lenalidomide alanlarda survival düşük bulunmuş bunun nedeni de zaten önceki ilaçlara dirençli hastalara verildiği için bu hastalarda hastalığın kendi özelliklerinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Sonuç: Transplant hazırlık rejimi olarak Melfalan 200mg/m² kullanmak, VGPR ve üstü cevap avantajı olmasa da toplam sağ kalım avantajı sağlamaktadır. Geniş kapsamlı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Multiple Myeloma, Ototolog Kök Hücre Nakli, Melfalan dozu
Kaynaklar

1. Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, et al. Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² 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. doi:10.3324/haematol.2017.181339

Nakil öncesi remisyonunda olan/ olmayan hastaların cevap oranları

	Melfalan Dozu 200 mg		Melfalan Dozu 140 mg		p	
	n	%	n	%		
VAD	52	19.0%	19	34.5%	0.003 ^{x1}	
BOR	221	81.0%	33	60.0%	0.125 ^{x1}	
LEN	37	13.6%	3	5.5%	0.217 ^{x1}	
Remisyon Yok	VGFR+CR	26	50.0%	3	33.3%	^{x1}
	Others	26	50.0%	6	66.7%	0.355
Remisyon Var	VGFR+CR	186	85.3%	29	76.3%	^{x1}
	Others	32	14.7%	9	23.7%	0.162

^{x1} Ki-kare test

Hastaların demografik verileri

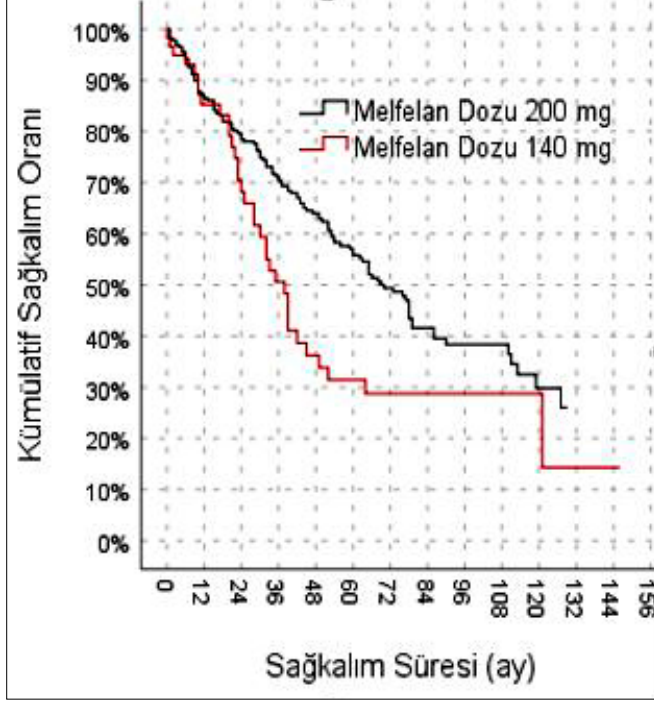
	Melfalan Dozu 200 mg		Melfalan Dozu 140 mg		p	
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Yaş	62,9 ± 8,9	63,0	67,1 ± 8,9	68,0	0,001 ^m	
Kit Zamanı Yaş	56,1 ± 8,7	57,0	59,8 ± 9,1	60,0	0,006 ^m	
Cinsiyet	Erkek	205	63,9%	35	59,3%	0,525 ^{x1}
	Kadın	117	36,4%	24	40,7%	
(-)		211	65,7%	30	50,8%	0,045 ^{x1}
	(+)	111	34,6%	29	49,2%	
Komorbidite	DM	21	6,5%	1	1,7%	0,000 ^{x1}
	HT	16	5,0%	2	3,4%	
	Kardiak Hastalık	10	3,1%	1	1,7%	
	KOAH	9	2,8%	0	0,0%	
	Renal Hastalık	24	7,5%	19	32,2%	
	İki ve Üstü Hastalık	31	9,7%	6	10,2%	
	Evre I	66	24,6%	3	6,7%	
Evre II	66	24,6%	12	26,7%	0,000 ^{x1}	
Evre III	136	50,7%	30	66,7%		
Bilinmiyor	54		14			

^m Mann-whitney u test/ ^{x1} Ki-kare test

	Melfalan Dozu 200 mg		Melfalan Dozu 140 mg		p	
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan		
Ig tipi	IgG/Kappa	109	34,7%	20	55,1%	0,907 ^{x1}
	IgD/Lambda	65	20,7%	6	10,5%	0,096 ^{x1}
	IgA/Kappa	39	12,4%	9	15,8%	0,664 ^{x1}
	IgA/Lambda	27	8,6%	4	7,0%	0,863 ^{x1}
	Kappa	32	10,2%	15	26,3%	0,002 ^{x1}
nonsecretory	Lambda	26	8,3%	2	3,5%	0,326 ^{x1}
	nonsecretory	16	5,1%	1	1,8%	0,443 ^{x1}
	Diğer	87	27,2%	6	10,2%	0,006 ^{x1}
Nakil Sayısı	0kit	235	73,2%	53	89,8%	0,006 ^{x1}
	1kit	51	15,9%	19	32,2%	0,005 ^{x1}
VAD-BOR-LEN	LEN	1	0,3%	0	0,0%	1,000 ^{x1}
	BOR	69	21,5%	15	25,4%	0,610 ^{x1}
	VAD-BOR	153	47,7%	18	30,5%	0,023 ^{x1}
	BOR+LEN	13	4,0%	2	3,4%	0,897 ^{x1}
	VAD-BOR+LEN	24	7,5%	1	1,7%	0,175 ^{x1}
	Diğer	11	3,4%	4	6,8%	0,391 ^{x1}
Cevap Durumu	CR	121	37,7%	17	28,8%	0,254 ^{x1}
	VGPR	111	34,6%	20	33,9%	0,949 ^{x1}
	PR	37	11,5%	9	15,5%	0,549 ^{x1}
	Stabil	23	7,2%	6	10,2%	0,589 ^{x1}
Değerlendirilmeyen	Cevapsiz	5	1,6%	1	1,7%	0,825 ^{x1}
	Değerlendirilmeyen	25	7,8%	6	10,2%	0,717 ^{x1}
	Remisyon Durum	Remisyon değil	53	16,3%	9	15,0%
Son Durum	Remisyon	237	81,7%	41	82,0%	
	Yaşiyor	187	58,3%	25	42,4%	0,026 ^{x1}
Takip Süresi	EX	135	42,1%	34	57,6%	
		42,7 ± 34,0	34,0	35,8 ± 32,1	28,0	0,137 ^m

^m Mann-whitney u test/ ^{x1} Ki-kare test

Survival grafik



■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-17 Referans Numarası: 123**AKREDİTASYON DÖNEMLERİNE GÖRE FACT-JACIE STANDARTLARININ NAKİL SONUÇLARINA ETKİSİ**

Can Boğa¹, Süheyl Asma¹, Mahmut Yeral¹, Cem Kis¹, Handan Demiroğlu¹, Songül Tepebaşı¹, İlnur Kozanoğlu¹, Hakan Özdoğu¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Erşkin Kemik İliği Nakli Merkezi, Adana, Türkiye

Giriş: Avrupa Kan ve İlik Nakli Grubu ve Uluslararası Hücresel Tedavi Derneği ortak akreditasyon komitesi (veya kısaca JACIE) tarafından geliştirilen standartların nakil merkezlerinde uygulanmasının hasta, kök hücre bağışçısı ve hücre üretilen ürün güvenliği bakımından önemi bilinmektedir. Çalışmalar, JACIE akreditasyonunun yaşam belirteçlerini olumlu yönde etkileyebileceğini bildirmektedir. Ancak, akreditasyon sürecinin geç dönem sonuçları tam olarak bilinmemektedir.

Amaç: Bu çalışmada, JACIE akreditasyon dönemlerine göre uzun dönem nakil sonuçlarının etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Metod: Çalışma geriye dönük, tek merkezli, kesitsel bir kayıt çalışması olarak tasarlandı. Akreditasyon öncesi olan 2010 yılı öncesine ait hematopoietik kök hücre nakli sonuçları, 2010-2016 yılı (1.akreditasyon dönemi) ve 2016 yılı sonrası (2. akreditasyon dönemi) ile karşılaştırıldı. Veriler Uluslararası standartları karşılayan PRANA Elektronik Sağlık Kayıt Sisteminden (Monad, Nucleus, sürüm 9.35.59, Ankara) toplandı.

Sonuçlar: Yaşları 16-71y arasında olan, 423'ü (%41.9) kadın 1111 hastanın sonuçları analiz edildi. Hastalıklara göre, en sık ilk üç sırası 326 (%32.5) hasta ile multiple myeloma (MM), 177 (%17.5) hasta ile akut myeloblastik lösemi (AML) ve 152 (%15) hasta ile Hodgkin dışı lenfoma (HDL) oluşturdu. Nüks dışı ölüm kümülatif insidans eğrileri Gray's testi ile mukayese edildiğinde, tüm olgularda, sonuçların akreditasyon dönemlerine göre önemli derecede iyileştiği (p = 0.09) gözlemlendi. Hastalıklara göre değerlendirildiğinde ise farkın MM ve NHL hastalarında önemli bulunduğu (sırası ile p = 0.03 ve p = 0.046), AML ise olgularında ise önemsiz olduğu (p = 0.68) anlaşıldı.

Yorum: Bu çalışmada elde edilen uzun dönem sonuçları, uluslararası standartlara uyum çalışmalarının hastaların nakil sonuçlarına yansıtıldığını desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Continuous Quality Management, Assessment, Outcome

Kaynaklar

- 1-FACT-JACIE International standards for hematopoietic cellular therapy product collection, processing, and administration. Eighth Edition, Version 8.0 May 2021
- 2-Boga C, Kozanoğlu I. JACIE accreditation from the perspective of an accredited centre. Bone Marrow Transplant. 2017;52(9):1352.

■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-18 Referans Numarası: 39**-80°C MEKANİK DONDURUCUDA SAKLANAN KÖK HÜCRELERDE UZUN DÖNEM VIABİLİTE KAYBININ DEĞERLENDİRİLMESİ: GÜVENLİ VE ETKİLİ Mİ?**

İbrahim Ethem Pınar¹, Fahir Özkalemkaş¹, Vildan Özkocaman¹, Tuba Ersal¹, Müge Şahin², Ferah Budak³

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa

²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

³Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Bursa

Giriş ve Amaç: Kontrolsüz hızda dondurulan ve gece boyunca saklandıktan sonra -80 °C'de saklanan periferik kan kök hücre (PBSC) ürünleri, zaman, iş gücü ve maliyet etkinliği nedeniyle Türkiye'de birçok transplantasyon merkezinde giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Bu ürünlerin klinik etkinliği çalışmalarla iyi bir şekilde belirlenmişse de hücrelerinin zaman içinde kayıp oranı ile ilgili veriler sınırlıdır.

Bu çalışmanın amacı, buzdolabında bir gece saklandıktan sonra, kontrollü olmayan hızlı dondurma ile kriyoprezerve edilen ve -80 °C'de saklanan PBSC ürünlerindeki uzun dönem CD34+ kök hücre kaybını araştırmaktır. Ek olarak, bu hastalara uygulanan hematopoietik kök hücre naklinde infüze edilen CD34+ kök hücre düzeyi ile nötrofil ve trombosit engraftman süreleri arasındaki ilişki analiz edilmektedir.

Materyal ve Metod: Bursa Uludağ Üniversitesi'nde takipli çalışmaya alınan 25 hastanın tamamı yedek hücreleri çözdürülmeden önce ölmüştü. Hastaların ölümünden sonra toplam 72 kaset ile viabilite çalışılmıştır. Beş hasta transplantasyon yapılamadan kaybedilmiştir. Aferez ürünleri, hafifçe çalkalanarak herhangi bir ilave ortam olmadan standart bir buzdolabında gece boyunca saklandı. Kriyoprezervasyon için %10 dimetil sülfoksit kullanıldı. Aferez ürünleri yaklaşık %25 otolog plazma ile seyreltildi. Daha sonra son ürün infüzyona kadar -80 °C'de mekanik dondurucuda saklandı. Ürünler ortalama 411,8 (0-1763) gün saklanmıştır. Aferez ürünü 7-aminoaktinomisin D (7-AAD) ile karıştırıldı. Tüpler oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyondan sonra numune viabilite ölçümleri için flow sitometri ile değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz, SPSS v23 kullanılarak yapıldı. Kolmogorov-Smirnov testi, sonuçların normal Gauss dağılımında olmadığını gösterdi. Bu nedenle non-parametrik testler kullandık. Sürekli değişkenler için median, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. İki bağımsız grup Mann-Whitney test ile iki bağımlı grup Wilcoxon signed-rank test ile üç veya daha fazla grup Kruskal-Wallis test ile karşılaştırıldı. Korelasyonlar Spearman testi ile değerlendirildi. P değerleri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 13'ü multipl myelom, 8'i akut lösemi, 3'ü lenfoma ve 1 kişi de kronik myelomonositer lösemi idi. Hastaların 15'i erkek 10'u kadındı. Ortanca yaş 54 olup 19 ile 63 arasında değişmekte idi. Hastaların klinik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların ölümünden sonra tüm çekirdekli hücre canlılıkları (91,3±7,3) fresh ürüne göre (96,5±11,7) anlamlı oranda düşük olmasına rağmen nakil sırasında bakılan tüm çekirdekli hücre canlılıkları ile (97,6±4,8) karşılaştırılabilir (sırasıyla p = 0,000 ve p = 0,085).

Ortalama 32,6 aylık takipte aferez ürününün toplama anına göre değerlendirildiğinde hastanın ölümünden sonra bakılan viabilite kaybı ortalama %6,5 olarak saptandı. En uzun takip süresi olan 1763 günlük takip sürecindeki üründe viabilite kaybı %4,2 olarak saptandı. Her bir kaset için viabilite yüzdesi Şekil 1'de gösterilmiştir.

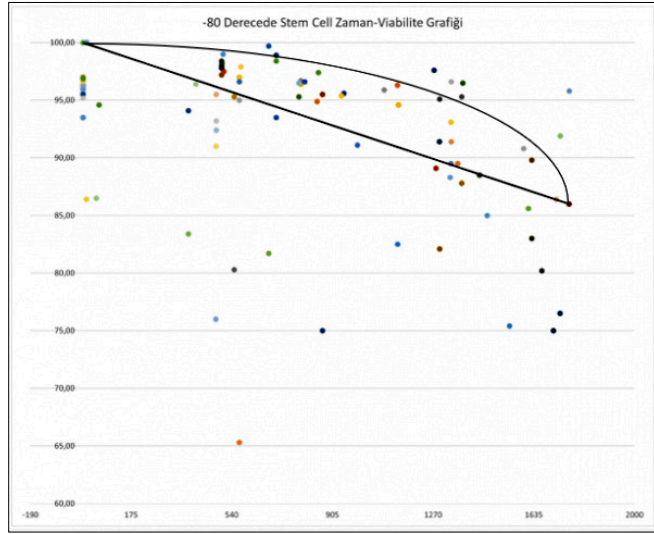
Nötrofil >500/mm³ ve trombosit >20000/mm³ engraftman süreleri ortalama 13,5 günde, trombosit >50000/mm³ engraftmanı ise 16,5 günde

gerçekleşti. Yaş, cinsiyet, hastalık türü, mobilizasyon sırasında hastalık durumu, nakil öncesinde kaç basamak kemoterapi aldığı, komorbidite varlığı ile nötrofil ve trombosit engraftman süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Nakil sırasında kilogram başına verilen canlı CD34+ kök hücre sayısı ile engraftmanlar arasında ilişki saptanmamıştır (Sırasıyla $p = 0,160$, $p = 0,795$, $p = 0,628$).

Tartışma ve Sonuç: Mekanik dondurma ile kök hücrelerin saklanması, geleneksel olarak kullanılan kontrollü sıvı nitrojen dondurma prosedürlerinden daha basit ve daha az maliyetli olduğundan bu yönleri ile avantajlı olmaktadır.

Çalışmamız, PBSC'lerin, DMSO kullanılarak ve basitleştirilmiş dondurma ve saklama koşullarına izin vererek başarıyla dondurulabileceğini ve 5 yıla yakın süre ile güvenle saklanabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: kök hücre, -80°C, mekanik dondurucu, viabilite kaybı



Şekil 1. -80°C'de Stem Cell Zaman (gün)-Viabilite (%) Grafiği

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

Hasta sayısı (n)		45
Cinsiyet (Kadın/Erkek)		10/15
Yaş (yıl)		54 (19-63)
Teşhis (n)		
	Multipl Myelom	13
	Akut Lenfoblastik Lösemi	8
	Hodgkin Lenfoma	1
	Non-Hodgkin Lenfoma	2
	Kronik Myelomonositer Lösemi	1
Mobilizasyon protokolü (n)		
	G-CSF	19
	Etoposid+G-CSF	4
	Pleriksafon+G-CSF	1
	Harvest	1
Mobilizasyon sırasında hastalık durumu (n)		
	Tam remisyon	19
	Çok iyi parsiyel yanıt	4
	Parsiyel yanıt	1
	Stabil Hastalık	1
Nakil protokolü (n)		
	Mel-200	10
	Mel-140	2
	Bu-Cy	6
	Etoposid-Cy-TBI	3
Engraftman süresi (gün)		
	Nötrofil>500/mm ³	13,5 (7-23)
	Trombosit>20000/mm ³	13,5 (7-30)
	Trombosit>50000/mm ³	16,5 (13-37)
	Nakil öncesi aldığı tedavi basamağı (n)	2 (1-5)
	Nakilde infüze edilen CD34+ hücre sayısı (x10 ⁹ /kg)	5,8 (3,4-8,1)
	Takip süresi (ay)	24,4 (8,1-117,4)

Hematopoietik Kök Hücreler

SS-19

Referans Numarası: 22

İNFAHTLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Funda Tayfun Küpessiz¹, Yeter Düzenli Kar², Ayşe Nur Akinel¹, Ayşe Çiğdem Sivrice¹, Elif Güler¹, Alphan Küpessiz¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Pek çok malign veya malign olmayan hastalıkta hayat kurtarıcı tedavi olan hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) infant yaş grubunda daha nadir olarak yapılmaktadır. Biz çalışmada, kliniğimizde bir yaş altında HKHN yapılan hastalarımızın sosyo-demografik özellikleri, nakil endikasyonları ve nakil sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde Ocak 2004 ile haziran 2021 tarihleri arasında HKHN yapılan infantların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Sonuçlar: Çalışmamızda; infantil dönemde 38 hastaya 29 nakil gerçekleştirildi. Hastaların 20'si (% 51) kız idi. Hastaların nakil anındaki genel yaş ortalaması 8,5 ± 2,9 aydı (aralık: 2-13 ay). Hastaların ikisi (%5,1) hematolojik malignite, yedisi (%17,9) osteopetrozis, üçü (%7,7) talasemi major tanılı olup 28'i (%69,3) immün yetmezlik hastasıydı. Immün yetmezlikli hastaların tanı dağılımları; 18 hasta (%43,6) ağır kombine immün yetmezlik (SCID), iki (%5,1) hasta kombine immün yetmezlik (Wiskott Aldrich Sendromu, MHC Class II Eksikliği), yedi hasta (%17,9) hemofagositik bozukluk [hemofagositik lenfositosis (n=5), griselli sendromu (n=2)] ve bir hasta (%2,6) kronik granüloematöz hastalığı.

Hastaların 24'üne (%61,5) tam uyumlu akraba dışı vericiden allojenik HKHN yapıldı ve yine 24 hastanın HLA doku uyumları 10/10'du. Hastaların 6'sında (%15) nakil ilişkili komplikasyon görüldü. Infantların 23'ünde (%65) tam kimerizm, 9'unda (%22,5) mikst kimerizm sağlandı. Bir hastada greft yetmezliği nedeni ile 2. nakil yapılırken 7 hastada (%17,5) henüz engraftman sağlanmadan hastalar kaybedildi. Kimerizm durumları ile primer hastalık arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Hastaların nakilden sonra ortalama izlem süresi 57,7± 59,6 ay (1 gün-195 ay) olup 5 yıllık genel sağ kalım (OS) % 64 olarak hesaplandı. Nakil sonrası dönemde kaybedilen 15 (%38,5) hastanın 13'ü (%32,5) ilk 100 günde transplant ilişkili nedenler (sepsis, multiorgan yetmezliği, GVHH, VOH) ile kaybedildi. Transplant ilişkili mortalite üzerine etkili faktörler değerlendirildiğinde; cinsiyet, verici tipi, HLA doku uyumu ve altta yatan hastalığın mortalite üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü.

Tartışma: Bizim kohortumuzda hastalarımız infantil dönemde nakile alınmış olup genel sağ kalım oranımız %64 olarak hesaplandı. Infantil dönem ilaç toksisitesi açısından hassas bir dönemdir. Bizim hastalarımızın %32,5'ü transplant ilişkili nedenlerle kaybedilmiş olup bunların hiçbirisi ilaç toksisitesi ile ilişkili değildi. Gassas ve arkadaşlarının çalışmasında, 18 yıllık süreçte HKHN yapılan 51 infant hasta deneyimlerini sundu (1). Bu bebeklerin 41'ine allojenik 10'nun otolog nakil yapılmıştı. Hastaların 5 yıllık genel sağ kalım süresi %76 olarak bildirildi. Faraci ve arkadaşları çalışmalarında 57 hastayı değerlendirdi (2). Bu hastalar ortalama 1,3 yaşında konjenital hastalık tanısı alıp nakil yapıma yaşları da ortanca 2,1 yılı ve üç yıllık genel sağ kalım süresi %76,9 olarak bulundu. Bu bebekler için sonuçlarımız literatürde bildirilenlere benzer.

Sonuç: HKHN'den fayda görebilecek ağır immün yetmezlik ve genetik metabolik hastalıkları olan çocuklara, tanı konulur konmaz ve bir donör bulunur bulunmaz nakil programına alınması önerilir. Bu hasta grubunda nakil endikasyonlarının ve nakil yaşının iyi belirlenmesi ve HKHN sonrası uzun dönem komplikasyonların sıklığının saptanabilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: infant, hematopoietik kök hücre nakli, immün yetmezlik, metabolik hastalık,

Kaynaklar

- Gassas A, Ashraf K, Zaidman I, Ali M, Krueger J, Doyle J, Schechter T, Leucht S. Hematopoietic stem cell transplantation in infants. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Mar;62(3):517-21. doi: 10.1002/pbc.25333. Epub 2014 Nov 12.
- Faraci M, Giardino S, Bagnasco F, Morreale G, Terranova MP, Di Martino D, Lanino E. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in congenital disorders: A single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2017 Sep;21(6). doi: 10.1111/ptr.12997. Epub 2017 Jun 26.

■ Kök Hücre Vericisi

SS-21

Referans Numarası: 160

TÜRKİYE'DEKİ KEMİK İLİĞİ TRANSPLANT MERKEZLERİNİN AKRABA DONÖR SEÇİMİ: ÇOK MERKEZLİ ANKET SONUCUSıdıka Gülkan Özkan^{1,3}, Mutlu Arat², Sezgin Pepeler³, Hasan Atilla Özkan^{1,3}¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı²İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi Ve Hematoloji³Bilkent Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği⁴Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi

Giriş: Azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimlerinin kullanılması ile birlikte ileri yaştaki hastalara allogeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılma sıklığı tüm dünyada artış eğilimindedir. Bunun sonucunda ileri yaş akraba donörlerden periferik kan kaynaklı kök hücre bağışi giderek artmaktadır. İleri yaş donörlerdeki etkinlik, toksisite ve uzun dönem etkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışmada Donör Araştırma Takımı (DART) projesi kapsamında, akraba donör üst yaş sınırının belirlenmesinin amaçlandığı çalışmamız öncesinde Türkiye'deki kemik iliği transplant merkezlerine iletilen anketin sonuçlarının paylaşılması amaçlanmıştır.

Metot: Şubat 2021 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında Türkiye'deki hematopoetik kök hücre nakli yapan merkezlerdeki hematologlara elektronik posta aracılı 9 soruluk anket iletildi. Anket soruları içinde kaç yıldır allogeneik kök hücre nakli yaptıkları, hangi hasta grubuna allogeneik kök hücre nakli yaptıkları, 2015 ile 2021 yılları arasında kaç hastaya allogeneik kök hücre nakli yaptıkları, kaç hastada akraba donör tercih ettikleri, akraba donör seçiminde cinsiyet tercihi edip etmedikleri, akraba kadın donör adayları mevcut ise kaç gebelik geçirmiş olmasının donör reddine neden olduğu, akraba donör seçiminde hangi donör kılavuzlarının kullanıldığı, akraba donör seçiminde üst yaş sınırının kaç olarak belirlendiği, ileri yaş donör tercih edildi ise donör için özellikli ileri analiz yapıp yapılmadığı sorularına yanıt alınması hedeflendi.

Bulgular: Geri bildirim yapan toplam 37 merkezin cevapları analiz edildi. Bu merkezlerin %48,6'sı (n=18) 16 yıldan uzun süredir allogeneik kök hücre nakli yapan merkezlerdi. Erişkin kemik iliği nakil üniteleri yanıt veren merkezlerin %83,8'sini oluşturmaktaydı. Bu merkezlerin %86,5'i akraba donör varsa cinsiyet tercihi yaptıklarını belirtti. Eğer akraba kadın donör seçimi yapılacaksa merkezlerin %67,5'i gebelik sayısının donör reddi kararını etkilemediğini belirtirken; merkezlerin %29,7'si donörün 3 ve üzeri gebelik öyküsünü %2,8'i ise 5 ve üzeri gebelik öyküsünü donör reddi olarak kabul ettiğini belirtti. İkibin on beş ile 2020 yılları arasında merkezlerin % 40,5'inde 201 ve üzerinde, %24,3'ünde 101-200 arasında, %27'sinde 51-100 arasında %8,1'inde 50 ve altında hastaya allogeneik nakil yapıldığı öğrenildi. Bu merkezlerin %46'sında akraba donörden yapılan nakil sayısı 76 ve üzerinde, %2,7'sinde ise bu sayı 10-15 donör olarak belirtildi. Donör seçiminde merkezler en sık (%43,2) European Bone Marrow Transplantation donör kılavuzunu ikinci sıklıkta ise (%21,6) Türk Hematoloji Derneği donör kılavuzunu kullandıklarını belirttiler. Merkezlerin %8,1'i akraba donörlerde üst yaş sınırını 55 yaş olarak kabul ettiğini belirtirken, %48,7'si üst yaş sınırını 65 yaş ve %43,2'si 65 yaş üzeri akraba donörleri de tercih ettiğini belirtti. İleri yaş akraba donör tercih eden merkezlerin %19'u ek ileri tetkik yapmadığını, %70,3'ü ileri kardiyak değerlendirme yaptığını, %56,7'ü kemik iliği değerlendirmesi yaptığını, %54'ü ileri pulmoner değerlendirme yaptığını ve %21,6'sı serum ve idrar immunfiksasyon elektroforezi istediğini belirtti.

Sonuç: Bu anket sonucunda halihazırda akraba donörler için oluşturulmuş kılavuz bulunmadığından merkezler arası farklı tercihlerin olduğu görülmüştür. Hem donör hem de hasta güvenliği açısından standardize edilmiş kriterler oluşturularak akraba donör seçiminin yapılması hedeflenmelidir. Bu verilerin elde edilebilmesine katkı sağlamak amacıyla akraba donör üst yaş sınırının belirlenmesi için DART projesi kapsamında çalışmamız tasarlanmıştır ve elde edilen sonuçlar en kısa sürede tekrar sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: hematopoetik kök hücre, donör, akraba

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-22

Referans Numarası: 128

İKİNCİ ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ: GERÇEK YAŞAM VERİSİEkin Kırçalı¹, Güldane Cengiz Seval¹, Cemaleddin Öztürk¹, Hülya Yılmaz², Gül Yavuz Ermiş³, Bülent Karakaya¹, Klara Dalva¹, Sinem Cıvızoğlu¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Muhit Özcan¹, Taner Demirel¹, Günhan Gürman¹, Osman İlhan¹, Meral Bektaş¹, Selami Koçak Toprak¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

Giriş ve Amaç: İkinci allojeneik hematopoetik hücre nakli, nakil sonrası nüks ya da graft yetmezliği sebepleriyle gündeme gelebilen; ancak morbidite ve mortalitesi yüksek, küratif bir tedavi modalitesidir. Bu tedavinin gidişatı, ikinci allojeneik kök hücre naklinin sonuçlarına dair heterojen ve kısıtlı sayıda yayın bulunmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD'de 2001-2021 yılları arasında, ikinci kez hematopoetik allojeneik kök hücre nakli yapılmış olan hastaların verileri geriye yönelik olarak, üniversitemizin elektronik sistemi ve hasta dosyaları kullanılarak taranmıştır. Analizler SPSS ver 21.0 kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınmaya uygun verileri bulunan 51 hastaya ulaşılmıştır. Hastaların ortalama yaşı 34 (18-65), kadın/erkek dağılımı 19 (% 37,3)/ 32 (%62,7) olmuştur. Çoğu hastada (s=46, % 90,2) ikinci nakilde verici değişikliği yapılmamıştır. Hastaların 11'inde (% 21,6) ikinci nakil sebebi engraftman yetmezliği, 40'ında (% 78,4) dirençli ya da nüks hastalığıdır. Verilen CD34 (+) hematopoetik hücre miktarı ortalama 5,77 x10⁶/kg (1,11-8,29) olmuştur. 5 hastada (% 9,8) kök hücre kaynağı kemik iliği, 46 hastada (% 90,2) çevre kanı kaynaklı kök hücre kullanılmıştır. Diğer demografik ve nakil öncesi bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir:

İkinci AKHN olmasına rağmen hastaların büyük çoğunluğunda myeloablative hazırlık rejimi kullanılmıştır. Cox regresyon analizinde myeloablative hazırlık rejimi kullanılan hastalarımızla azaltılmış yoğunluklu/non-myeloablative hazırlık rejimi kullanılan hastaların toplam sağkalımları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,171) (Şekil 1).

İkinci AKHN endikasyonu engraftman yetmezliği olan hastalarda ortalama sağkalım 12,8 ayken dirençli/nüks hastalık olan hasta grubunda 18,7 ay olup, bu iki parametre arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,63) (Şekil 2).

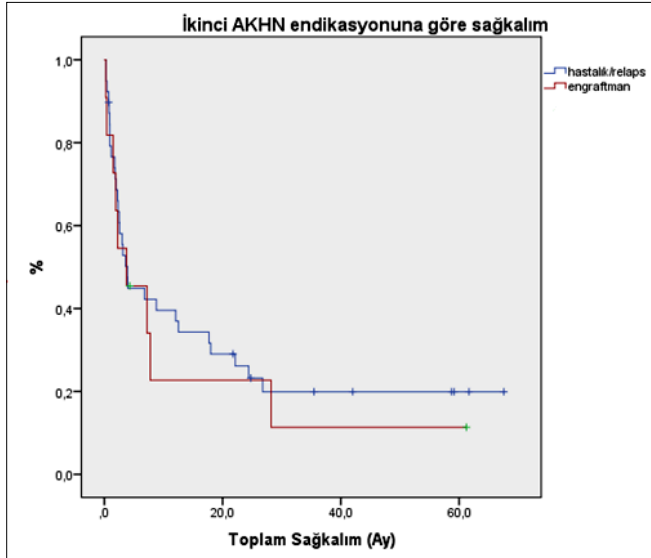
Erken post-transplant dönemde, aplazik ölüm ve nakil yanıtızlığı 20 hastada (% 39,2) görülmüşken nakil süreci hastaların 31'inde (% 60,8) remisyona sonuçlanmıştır. 1 yıllık sağkalım olasılığı % 33,3 (+/- % 9,4) iken 2 yıllık sağkalım olasılığı da % 21,6 (+/- % 11) bulunmuştur. Çalışma dönemi boyunca 2 hasta (% 3,9) nakil sonrası erken dönemde Covid-19 enfeksiyonu sebebiyle kaybedilmiştir.

Sonuç: İkinci AKHN hem benign hem malign hematolojik hastalıklarda engraftman yetmezliğinde de, dirençli/nüks hastalıkta da, aynı ya da farklı vericiden başarılı şekilde yapılabilir. Hastanın yaşı, nakil öncesi performans durumu ve hastalık durumu göz önünde bulundurularak uygun hastalarda ikinci AKHN'de de myeloablative hazırlık rejimi kullanılabilir. Uygun hasta seçiminde ikinci AKHN'de başarı oranı yükselebilir. Çalışmamızın sonuçları, randomize kontrollü prospektif çalışmalarla doğrulanmaya açıktır.

Anahtar kelimeler: ikinci allojeneik nakil, allojeneik nakil sonrası nüks, graft yetersizliği

Tablo 2. Nakil Sonuçları

Toplam sağkalım (ay)	17,6
Nakil sonrası erken dönem aplazik ölüm/yanıtızlık	20 (% 39,2)
1 yıllık sağkalım olasılığı	% 33,3
2 yıllık sağkalım olasılığı	% 21,6
Covid-19 enfeksiyonuna bağlı mortalite	2 (% 3,9)



Şekil 2

Tablo 1

Tablo 1. Demografik özellikler	
Ortanca yaş	34 (18- 65)
Kadın/ erkek	19 (% 37,3)/ 32 (%62,7)
Tanı	
Aplastik anemi	6 (% 11,8)
ALL	9 (% 17,6)
AML	26 (% 50,9)
MDS- AML	6 (% 11,8)
NHL	1 (% 2)
KML	1 (% 2)
KMML- AML	1 (% 2)
Bifenotipik lösemi	1 (% 2)
İkinci AKHN endikasyonu	
Hastalık (dirençli/ nüks)	40 (% 78,4)
Engraftman yetmezliği	11 (% 21,6)
Ortanca CD34 (+) hücre (x10 ⁹ / kg)	5,77 (1,11- 8,29)
Kök hücre kaynağı	
Kemik iliği	5 (% 9,8)
Çevre kanı	46 (% 90,2)
Aynı verici	46 (% 90,2)
Farklı verici	5 (% 9,8)
Hazırlık rejimi	
Myeloablatif	30 (% 58,8)
Azaltılmış yoğunluklu	21 (% 31,2)
Non- myeloablatif	1 (% 2)

ALL: akut lenfoblastik lösemi, AML: akut myeloid lösemi, MDS: myelodisplastik sendrom, NHL: non-Hodgkin lenfoma, KML: kronik myeloid lösemi, KMML: kronik myelomonositik lösemi, AKHN: alojenik kök hücre nakli

■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-23

Referans Numarası: 109

DONÖR UYGUNLUK KRİTERLERİNDE HASSAS DONÖRLERE GÖRE DÜZELTME YAPILMALI MI?: BİR DONÖR ARAŞTIRMA TAKIMI (DART) ÇALIŞMASI

Mehmet Sezgin Pepeler¹, Simten Dağdaş¹, Şahika Zeynep Akı², Serap Aksoylar³¹Ankara Bilkent Şehir Hastanesi²Ankara Başkent Üniversitesi³Ege Üniversitesi

Giriş: THD HKHN Donör Kılavuzuna göre donör olması konusunda çekinceler bulunan ≤18 yaş pediatrik ve ileri yaş donörler (≥60-65 yaş, TURKOK donörler için >55 yaş), mental yönden yetersiz donörler, genetik geçişli hastalığı olan veyabu hastalık için taşıyıcı olanlar, fiziksel bir sorunu olanlar, ailesinde kanser öyküsü olanlar, sistemik hastalığı olan donörler, psikiyatrik problemi olanlar ve preimplantasyon genetik tanı ile donör olmak için doğanlar akraba dışı donör seçiminde hassas donör olarak

kabul edilmektedir (1). Aile içi donörlerin günlük pratikte hassas donörlerinde değerlendirilmesigüvenli işlem yapılabilmesi konusunda kanıta dayalı veri bulunmamaktadır.

Amaç: Aile içi donör seçiminde hassas donör sıklığının belirlenmesi, merkez yaklaşımlarının saptanması, hassas donörler ile nakil sürecinin yönetimi konusunda ulusal verilerin elde edilmesi, elde edilen veriler ile hassas donörler için kanıta dayalı rehber oluşturulması planlanmıştır.

Yöntem: Survey Monkey anket portalı kullanılarak nakil merkezlerine 17 sorudan oluşan bir anket formu online gönderilmiştir. Nakil merkezlerinin 01.01.2016- 31.12.2020 tarihleri arasındahassas donörler ile ilgili verileri istenmiştir. Tanım olarak THD'nin Donör Kılavuzu kullanılmıştır. Anket formunda yer alan sorular arasında; AKHN yıl sayısı, donör seçiminde dikkate alınan klavuz/internet sitesi varlığı, öncelikli izleniyöntem, ilk görüşmeyi kimin yaptığı, HLA sonuçlarını öncelikle kiminle paylaşıldığı, bu tarihler arasında akraba içi vericiden AKHN sayısı, hassas donörden nakil yapma sayısı, yasal zorunluluk olmasa da <18 yaş donörlerden onam alınma durumu ve onam alınıyorsa alt yaş sınırı, donör seçiminde üst yaş sınırı, mobilizasyon sonrası donör takibi sıklığı soruldu.

Sonuçlar: Ankete 28 merkez yanıt verdi. Nakil deneyim süresi 2- 35 yıl arası (ortanca 10 yıl) saptandı. 01.01.2016-31.12.2020 tarihleri arasında merkezlerin Aile içi nakil sayılarına göre düşük sayılı (≤50 nakil), orta sayılı (51-100 nakil) ve yüksek sayılı (>100) AKHN olarak sınıflandırıldı. Merkezlerin %50'si <18 yaş donörlerden onam alırken, 3 merkezde <10 yaş, 5 merkezde 10-14 yaş, 5 merkezde 15-18 yaş arası alt sınır olarak kabul edilmiştir. Periferik kök hücre mobilizasyonu sonrası 23 merkez (%82) işlem sonrası donör takibi yaparken, bu merkezlerin donör takip süre ve sıklığı farklılık göstermekteydi. Çoğunda sadece 1. hafta donör kontrolü yapılmaktaydı.

Tartışma: Mobilizasyon sonrası donör verileri, olumsuz olay, ciddi olay verileri sıklıkla akraba dışı gönüllü donörlerin kayıtlarından elde edilmektedir (2,3). Dünya Çapında Kan ve Kemik İliği Nakli Ağı (WBMT; www.wbmt.org) tarafından Ağustos 2009'da akraba ve akraba dışı donörlerin takibi konusunda bir çalıştay düzenlendi ve donörlerin işlem sonrası en az 10 yıl süre ile takip edilmesi konusunda fikir birliği geliştirdi (4,5). Kök hücre bağışı sonrası 1 ay içerisinde yapılan kontroller kısa süreli takip olarak kabul edildi (6). Kısa süreli takip tanımı WMDA tanımına göre işlem sonu 1 yıllık takibi kapsarken, uzun süreli takip 1 yıl sonrası en az 4 yıllık takibi kapsamaktadır (7). Yaptığımız anket değerlendirmesinde ülkemizde donörlerin takip sıklığı konusunda standart bir yaklaşım olmayıp, merkezlere göre farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır. Merkezlerin çoğunun pediatrik merkez olması nedeniyle >50 yaş donör kabulü çoğu merkezin yaklaşımı içerisinde yoktur.

Sonuç: Anket sonucunda nakil merkezleri arasında aile içi hassas donör kabul ölçütleri ve takibi konusunda görüş birliği olmadığı anlaşılmaktadır. Çalışmamızın kısıtlayıcı yönü katılan merkezlerin çoğunluğunu pediatrik merkezlerin oluşturmasıdır. Daha fazla erişkin merkezin katılımı, hassas donör takipleri ile ilgili yapılacak değerlendirmelerin ulusal bir rehberin oluşturulması konusunda katkısını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Anket, Hassas donör, Aile içi Allojenik kök hücre nakli,

Kaynaklar

1. Türk Hematoloji Derneği Kanıta Dayalı Hematopoietik Kök Hücre Donör Kılavuzu VII. Bölüm (Özel statüde donörler)
2. Blood 1984; 64: 630-634.
3. Bone Marrow Transplant 2010; 45: 1269-1273.
4. Bone Marrow Transplantation (2013) 48, 220-2255.
5. Br J Haematol 2006; 135: 651-652.6. Bone Marrow Transplantation (2010) 45, 1269-12737.
7. Bone Marrow Transplantation (2010) 45, 832-838

	N
merkez sayısı	28
yıllık nakil sayısı: Düşük/orta/yüksek	10/8/10
Donör değerlendirme klavuzu:THD/NMDP/WMDA/diğer	20/4/3/1
Donör değerlendirme ölçütlerinin değerlendirme zamanı:HLA bakmadna önce/sonra	7/21
HLA sonucunun ilk paylaşıldığı kişi:Donörün kendisi/hasta/hastanın ailesi	3/5/20
Donör görüşmesinin sorumlusu:Nakil ekibi doktoru/nakil hemşiresi/diğer	24/3/1

Aile içi donörlerde hassas donör özellikleri	N
Çocuk donör :yok/1-10/1-100	3/6/16
İleri yaş donör yaş sınırı:45-50/50-60/>60/üst yaş sınırı yok	1/20/6/1
Kronik hastalığı olan donörü kullanmayan merkez sayısı	19
Psikiyatrik sorun kabul etmeyen merkez sayısı	7
Preimplantasyon genetik tanı ile dođürtulan donör deneyimi	11

■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-24 Referans Numarası: 138

PRİMER AMİLOİDOZDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SÜRECİ VE SONRASI : TEK MERKEZ DENEYİMİ

Şükran Erdem¹, Umur Yılmaz², Tuğrul Elverdi², Selin Küçükuyurt², Abdülkadir Erçalıkan², Tuba Özkan Tekin², Damla Ortazoğ², Deniz Özmen², Şeniz Öngören², Zafer Başlar², Ahmet Emre Eşkazan², Ayşe Salihođlu², Muhlis Cem Ar², Teoman Soysal²

¹Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: AL amiloidozda (AL) tedavi yaklaşımları multipl myelomdaki (MM) tecrübeden uyarlanmış olup iki hastalığın indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerinde aynı antineoplastik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Tedavisiz kalan AL hastalarının ortanca sağ kalımlarının 10-14 ay olduğu bilinmektedir.¹ Otolog kök hücre nakli (OKHN), konsolidasyonda etkin olsa da bu hastaların sıklıkla ileri evrede tanınmaları yoğun tedavilerin uygulanabilirliğini azaltmaktadır. Ayrıca kapiller kaçış sendromu (KKS) ve kanama diyatezi; OKHN sürecindeki mobilizasyon, miyelosupresyon ve engraftman evrelerini komplike etmektedir. Hastalığın sıklığının az oluşu, tanı anında çoğu hastanın kardiyovasküler performansının yetersiz oluşu ve AL'ye özgü riskler nedeniyle OKHN tecrübesi sınırlıdır. Farkındalığın artmasıyla erken tanı alan hastaların olduğunu ve merkezimizde AL sebebiyle OKHN'nin sıklığının arttığını gözlemledik ve tecrübemizi paylaşmayı amaçladık.

Yöntem: 2014-2021 arasında AL tanısı ile OKHN yapılan hastaların verileri retrospektif olarak hastane dijital kayıtları ve arşiv dosyalarından inceledik. Tanı anındaki tutulum alanları, evre, hafif zincir düzeyleri, tedaviler, tedavi yanıtları, mobilizasyon ve hazırlık rejimi, destek tedaviler, progresyon, sağ kalım ve nakil ile ilişkili morbidite/mortalite verilerini topladık, tanımlayıcı istatistiklerini yaptık.

Sonuçlar: OKHN yapılan 14 AL hastasının demografik verilerini Tablo 1'de özetledik. Tanıdan nakile kadar geçen sürenin ortanca değeri 14 (9-48) aydı. En sık yumuşak doku, kalp ve böbrek tutulumu ile başvurmuşlardı. MM tanı kriterlerini altı (%42,8) kişi karşılıyordu. R-Mayo kriterlerine göre 8'i evre 2'ydi (Tablo 1). Nakil öncesi ortanca Pro-BNP 449,5 pg/ml idi. Mobilizasyonda G-CSF ve 4mg/gün deksametazon uygulandı. Mobilizasyonu başarısız olan veya grade 3/4/5 yan etki gelişen olmadı. Hazırlık rejiminde melfalan kullanıldı, üç hastada renal amiloidoz, birinde ileri kalp yetersizliği ve birinde fazla sayıda organ tutulumu nedeniyle melfalan dozu azaltıldı (Tablo 1). Engraftmanda üç kişide steroid ve iki kişide diüretik ihtiyacı oldu. Nakil sonrası bir kişi 35. günde sepsis nedeniyle yaşamını yitirdi (Tablo 2). KKS riskini artırmamak amacıyla rutin G-CSF den

kaçınıldı, febril nötropeni nedeniyle iki hastada G-CSF kullanıldı. OKHN sonrası ortalama takip süresinin ortanca değeri 20,5 aydı. CMV reaktivasyonu olmadı, nakil sonrası ortanca Pro-BNP 330 pg/ml idi. Üç hastaya progresyon sebebiyle tedavi başlandı.

Tartışma: Çalışmamızda OKHN uygulanan AL hastalarının nakil sonrası ortanca 20,5 (5-81) ayda sağ kalım oranının %92,8, progresyonsuz sağ kalım oranının %71,4 olarak tespit edilmesi, OKHN'nin AL'de uzun süreli hastaliksız sağ kalım sağlayabilen bir tedavi seçeneği olduğunu desteklemektedir. MM tanı kriterlerini karşılayan hasta oranının (%43) literatürde AL için bildirilenden (%8-20) daha sık olduğunu gözlemledik.² Bu fark izole AL'nin sinsi ilerleyişi, tanı anında organ hasarının OKHN'ye engel oluşuyla açıklanabilir ve hayat kurtarıcı olabilecek OKHN'nin ancak erken tanıyla mümkün olduğunu düşündürmektedir. AL'ye kemik iliğinde plazma hücre artışı eşlik ettiğinde ortanca sağ kalım 16 ay, etmediğinde 46 ay olduğu bildirilmiştir.² Ölen ve progrese olan 4 hastanın kemik iliğinde plazma hücre oranının artmış oluşu bahsedilen yazıdaki gözlemle uyumludur. Literatürde mobilizasyon ve engraftman dönemlerinde KKS'nin sık olduğu gözlemi merkezimizde yapılan 14 nakilde önemli bir komplikasyona yol açmamıştır. Bu tecrübe hasta sayısının az olması ile açıklanabileceği gibi KKS için yüksek farkındalık, mobilizasyonda rutin, engraftman sırasında erken glukokortikoid uygulamasının faydalarını da gösteriyor olabilir.

Anahtar kelimeler: Amiloidoz, Otolog Kök Hücre Nakli

Kaynaklar

- Skinner M, Anderson J, Simms R, et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone, and colchicine versus colchicine only. *Am J Med.* 1996;100(3):290-298. doi:10.1016/s0002-9343(97)89487-9
- Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2013;31(34):4319-4324. doi:10.1200/JCO.2013.50.8499

Tablo 1. Hastaların özellikleri

Erkek/Kadın	6/8	Transplantasyon Hazırlık Rejimi	
Ortalama Yaş	55,14	140 mg/m2 i.v. melfalan	5/14
Tedavi		200 mg/m2 i.v. melfalan	9/14
VCD	12/14	Hematolojik Cevap(Nakil öncesi)	
VAD	2/14	CR (complete remission)	5/14
Diğer	2/14	VGPR (very good partial remission)	4/14
Organ Tutulumu		PR (partial remission)	4/14
Yumuşak Doku	7/14	Serum	
Böbrek	7/14	Hafif Zincir Kappa/Lambda	6/8
Kalp	7/14	IgG	5/14
Nörolojik	5/14	IgA	2/14
Gastrointestinal	3/14	Engraftman Süresi*	
Kemik İliği	4/14	Nötrofil	13 gün
Karaciğer	4/14	Trombosit	9 gün
Plazma hücre >%10	8/14	Mobilizasyon Rejimi	
Reviz Mayo Evresi		G-CSF	13/14
Evre 1	0/14	G-CSF + PLERİKSAFOR	1/14
Evre 2	8/14	Toplam Takip Süresi*	51 ay
Evre 3	3/14	Nakil Sonrası Takip Süresi*	20,5 ay
Evre 4	3/14	Hematolojik Cevap (3. Ay)	
Mayo Evresi		CR (complete remission)	6/14
Evre 1	2/14	VGPR (very good partial remission)	4/14
Evre 2	7/14	PR (partial remission)	3/14
Evre 3	5/14	Progresyon	3/14
Kök Hücre Miktarı (10 ⁶ /kg CD34+)*	3,6	OKHN sonrası progresyon zamanı*	10,3 ay

*Ortanca değeri

**Kemik iliği aspiratında plazma hücre oranı >%10 olan hasta sayısı

Tablo 2. OKHN öncesi organ tutulumları ve takip sonuçları

Hasta	Yumuşak Doku	Böbrek	Kalp	Karaciğer	Nörolojik	Gastrointestinal	Kemik İliği	Nakil Tarihi	Takip Sonuçları
1	+	-	-	-	-	-	-	03/2019	Sağ, progresyon yok
2	-	+	-	-	+	+	-	02/2019	Sağ, diyaliz ihtiyacı
3	+	-	+	-	-	-	-	03/2015	Sağ, 16. ayda nöks
4	-	+	-	-	-	-	-	04/2014	Ölü, 35. günde
5	+	-	+	-	-	-	+	02/2018	Sağ, 6. ayda nöks
6	+	+	-	+	-	-	-	11/2016	Sağ, cevaplı
7	-	+	-	-	-	-	+	03/2015	Sağ, 9. ayda nöks
8	-	-	+	-	-	-	+	02/2020	Sağ, EF artışı, diüretik ihtiyacında azalma
9	+	+	+	-	+	-	-	06/2020	Sağ, progresyon yok
10	-	-	+	-	-	+	+	06/2020	Sağ, progresyon yok
11	-	+	-	-	+	-	-	11/2020	Sağ, progresyon yok
12	+	+	+	+	-	-	+	01/2020	Sağ, progresyon yok
13	-	-	+	-	+	-	-	05/2021	Sağ, EF artışı, diüretik ihtiyacında azalma
14	+	-	-	-	-	-	-	08/2021	Sağ, progresyon yok

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-25

Referans Numarası: 62

KRONİK GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI'NDA RUXOLITİNİB'İN UZUN SÜRELİ KULLANIMININ KLİNİK SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİNeslihan Mandacı Şanlı¹, Esen Karakuş¹, Muzaffer Keklik¹, Ali Ünal¹¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Ve Kemik İliği Transplantasyon Merkezi

Amaç: Steroide dirençli kronik Graft-Versus-Host Hastalığı (kGVHH), allojenik kök hücre transplantasyonundan sonra karşılaşılan en önde gelen komplikasyonlardan biri olmakla birlikte, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kalsinörin inhibitörleri ve steroidlerin ötesinde tanımlanmış bir standart tedavi yaklaşımı yoktur. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan klinik çalışmalar, Ruksolitinib'in güçlü anti-inflamatuar özelliklerini göstermiş olup, bu özelliğinden yola çıkarak GVHH'ye karşı etkinliğini tanımlamıştır.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, kortikosteroide dirençli kGVHH olan ruksolitinib tedavisi alan 16 hasta alındı. Tüm hastalarda orta (9/16, %56.2) veya şiddetli (7/16, %43.8) kGVHH vardı. En sık görülen alta yatan hastalıklar şunlardı: Akut miyeloid lösemi (8, %50), akut lenfoblastik lösemi (5, %31.3), Hodgkin hastalığı (1, %6.3), miyelodisplastik sendrom (1, %6.3) veya T hücreli lenfoma (1, %6.3). Hastaların tümü miyeloablative şartlandırma rejimleri aldı. Kronik GVHH derecelendirilmesi ve yanıtın değerlendirilmesi (complet yanıt, parsiyel yanıt, refrakter yanıt) yapıldı.

Bulgular: Ortanca yaş 48' di (min-max, 30-67). Medyan kGVHH gelişme süresi 12 aydı (min-max: 2-44). GVHH tutulum yerleri: karaciğer 7/16 (%43.8), akciğer 2/16 (%12.5), oral mukoza 1/11 (%6.3), oral mukoza ve karaciğer birlikte tutulumu 1/11 (%6.3), cilt 2/16 (%12.5), ağız mukozası ve cilt birlikte tutulumu 2/11 (%12.6), cilt ve gastrointestinal sistem birlikte tutulumu 1/11 (%6.3). Ruksolitinib öncesi kGVHH tedavilerinin medyan sayısı 2.5' ti (min-max, 1-5). Uygulanan doz, iki doza bölünmüş olarak günde 20 mg (7 hasta) ve 10 mg (9 hasta) idi. Medyan 40 günlük tedavi sonrası elde edilen genel yanıt oranı %75.1 (12/16) idi. Genel yanıt elde edilen hastaların %43.8'i (7/16) tam yanıt ve %31.3'ü (5/16) kısmi yanıt ulaştı. 4 hastada ruksolitinib tedavisi sırasında kGVHH alevlenmesi gelişti. Medyan takip ve ruksolitinib tedavisi 15 aydı (min-max: 2-54). Hastaların %68,8'i (11/16) hayatta iken, hastaların %30,2'si (5/16) öldü (ölen 5 hastanın 2'sinde hastalık nüksü nedeniyle ölüm gelişti). KGVHH için uygulanan ruksolitinib tedavisi sırasında sitopeni, CMV-reaktivasyonu ve enfeksiyonlar gözlemlendi (sırasıyla, 7/16, %43.9; 6/16, %68.9; ve 11/16, %37.6)

Sonuç: Gerçek yaşam verileri ışığında, ileri basamak tedavi gerektiren kGVHH tedavisinde Ruksolitinib %75.1' lik genel cevap oranı ile güvenli ve etkili bir tedavidir.

Anahtar kelimeler: Kronik Graft-Versus-Host Hastalığı, Ruksolitinib**Kaynaklar**

- D. A. Jacobsohn ve G. B. Vogelsang, "Acute graf versus host disease," Orphanet Journal of Rare Diseases, vol. 2, no. 1, article 35, 2007.
- P. J. Martin, J. D. Rizzo, J. R. Wingard ve ark., "First- and secondline systemic treatment of acute graf-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation," Biology of Blood and Marrow Transplantation, vol. 18, no. 8, pp. 1150-1163, 2012.
- H. J. Deeg, "How I treat refractory acute GVHD," Blood, vol. 109, no. 10, pp. 4119-4126, 2007.
- S. Spoerl, N. R. Mathew, M. Bscheider ve ark., "Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graf-versus-host disease," Blood, vol. 123, no. 24, pp. 3832-3842, 2014.
- R. Zeiser, A. Burchert, C. Lengerke ve ark., "Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graf-versus-host disease afer allogeneic stem cell transplantation: A multicenter survey," Leukemia, vol. 29, no. 10, pp. 2062-2068, 2015.
- V. E. Gomez, V. G. Gutierrez, L. L. Corral ve ark. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graf-versus-host disease: a multicenter survey study. Bone Marrow Transplantation 55:641-648, 2020

■ Pediatrik Konular

SS-26

Referans Numarası: 50

MOSFET ÖLÇÜMLERİ İLE DOZ KANTİTASYONU YAPILARAK UYGULANAN PEDİATRİK TÜM VÜCUT İŞINLAMALARININ KLİNİK SONUÇLARITaha Erdoğan¹, Özveri Tuğlu¹, Duriye Öztürk¹, Yeter Düzenli Kar², Nilgün Eroğlu², İbrahim Eker²¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Pediatrik Akut Lenfoblastik Lösemilerde (ALL), kemoterapi kullanılan hazırlama rejimlerine göre tüm vücut ışınlaması (TVI) + etoposid kullanılan hazırlama rejimlerinin, istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek genel sağkalım ve daha düşük relaps ile ilişkili olduğu saptanmıştır (1). Bu nedenle dört yaşından büyük ve nakil endikasyonu bulunan pediatrik ALL hastalarında, TVI+etoposidten oluşan hazırlama rejimi uygulanması önerilmektedir. Fakat TVI oldukça kompleks bir tedavidir ve uygulanması öngörülen dozların, uygulama esnasında eşzamanlı olarak kontrol edilmesi hayati önem taşımaktadır. TVI uygulamalarında, hastaya uygulanan doz homojenliğinin ölçülerek kantitazite edilmesi, kontrol edilmesi ve izlenmesi amacıyla, in-vivodozimetri kullanılması önerilmektedir. Metal oksit yarı iletken alan etkili transistör (MOSFET) dozimetler, bu amaçla en yaygın olarak kullanılan in-vivodozimetri türlerinden biridir (2). Çalışmamızda TVI uygulamalarında hesaplanan cilt ve organ dozlarının, MOSFET dozimetler ile ölçülen cilt ve organ dozları ile karşılaştırılması ve doz kantitazasyonunun klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-metot: Çalışmaya 05 Ocak 2020-2022 arasında AFSU Pediatrik Hematopoitik Kök Hücre Nakli Merkezi'nde TVI ile hematopoitik kök hücre nakli (HKHN) yapılan dördü ALL, biri Juvenil Myelomonositik Lösemi (JMML) tanılı 5 çocuk hasta dahil edildi. Hastalara 1200-1400 cGy doz TVI uygulanırken MOSFET dozimetre ile cilt ve organ dozları ölçüldü. MOSFET dozimetre ile ölçülen dozlar, hesaplanan dozlar ile karşılaştırıldı ve klinik sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların sosyo demografik ve HKHN verileri Tablo 1'de; hastalara uygulanması öngörülen, hesaplanan ve MOSFET ölçüm dozları Tablo 2'de; klinik sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir. Relaps nedeni ile ikinci nakil yapılan JMML hastasında TVI yanında Fludarabin, Thiotepa kullanıldı, ilk nakli olan ve hepsi de ALL olan diğer tüm olgularda ise TVI yanında etoposid kullanıldı. Tam engraftmanın tüm nakillerde elde edildiği olguların hesaplanan dozları ve MOSFET ölçüm dozları arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte, ölçüm yapılan tüm anatomik bölgelerde, ölçüm dozları ile hesaplanan dozlar arasında varyasyonlar olduğu saptandı. Posttransplant takip süresi ortanca değeri 10 ay (minimum: 4 ay, maksimum: 11 ay) olan olguların hiçbirinde TVI ile ilişkili komplikasyon ve GVHH gelişmedi. Kimerizmi %92 donör tipi olan bir olgu dışında diğer tüm olgular tam donör tipi kimerizm ve tam remisyon ile takip edilmekteydiler.

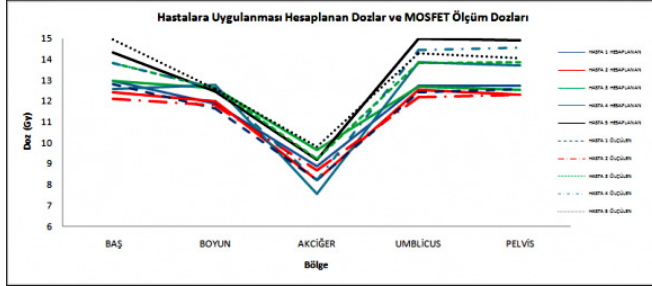
Tartışma ve Sonuç: Çalışmamız TVI kullanılan pediatrik kemik iliği nakillerinde, hastaya uygulanan dozların mosfet dozimetri ölçümleriyle kantitazite edilerek uygulandığı, hesaplanan dozlar ile karşılaştırıldığı ve HKHN klinik sonuçlarının değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Reçete dozlar MOSFET dozimetri ile ölçülerek, hesaplanan değerleri ile kıyaslanır. Doz takibinin fraksiyon içi yapılması, dozimetrik hataların fraksiyonlar arası revizyonuna olanak sağlamakta ve olası hatanın bir sonraki fraksiyona taşınmasının önüne geçmektedir. Böylelikle tedavinin olası yan etkilerinin en aza indirilmesi, bununla birlikte de nüksü ve/veya graft yetmezliğini engelleyecek maksimum hedeflenen doza çıkılabilemesi amaçlanmaktadır. Genel prensip olarak TVI'da doz homojenliği hedeflenen dozun $\pm 10\%$ içinde olmalıdır (3,4). Çalışmamızın verileri, hastalarımızda TVI için hesaplanan dozun, MOSFET ölçüm dozları ile benzer olduğunu göstermiştir. TVI yönteminde hesaplanan dozu yeterli ve etkin şekilde uygulanıp uygulanmadığı, ek doz gerekmediği ya da sonraki seansta uygulanacak dozun azaltılıp azaltılmaması konusunda MOSFET ölçümünün güvenle kullanılabilir bir yöntemdir. TVI ile pediatrik nakil yapılan merkezlerde, MOSFET dozimetri ölçümleri ile dozların uygulanması, nakillerin çok daha az yan etkiyle çok daha başarılı bir şekilde yapılmasına, çalışmamızdaki verilerin de ortaya koyduğu gibi çok büyük katkılar sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Tüm Vücut Işınlama, Cilt Dozu, MOSFET, Nakil, Pediatrik

Kaynaklar

- Christina Peters, Jean-Hugues Dalle, FrancoLocatelli, UlrikePoetschger, Petr Sedlacek, JochenBuechner, Peter J. Shaw, Raquel Staciuk, Marianne Iversen, HerbertPichler, Kim Vettenranta, Peter Svec, Olga Aleinikova, JerryStein, Tayfun Güngör, JacekToporski, Tony H. Truong, Cristina Diaz-de-Heredia, Marc Bierings, Hany Ariffin, Mohammed Essa, Birgit Burkhardt, KirkSchultz, Roland Meisel, Arjan Lankester, Marc Ansari, Martin Schrappe, on behalf of the IBFM Study Group;Arendvon Stackelberg, on behalf of the Int Re ALL Study Group, Adriana Balduzzi, on behalf of the I-BFM SCT StudyGroup, Selim Corbacioglu, on behalf of the EBMT Paediatric Diseases Working Party, and Peter Bader. Journal of Clinical Oncology 2021 39:4, 295-307.
- Al-Mohammed HI, Mahyoub FH, Moftah BA. Comparative study on skin dose measurement using MOSFET and TLD for pediatric patients with acut elymphatic leukemia. MedSciMonit. 2010 Jul;16(7):CR325-9. PMID: 20581774.
- Roberts KB, Chen Z, Seropian S. Total-Body and Hemibody Irradiation. In Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th ed (Eds EC Halperin, CA. Perez, LW Brady):364-377. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
- Essers M, Mijnheer BJ. In vivo dosimetry during external photon beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43:245-59.

Hastalara uygulanması hesaplanan dozlar ve MOSFET ölçüm dozları



Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik ve HKHN verileri

OLGU	YAŞ	CİNSİYET	TANI	NAKİL	HAZIRLAMA REJİMİ	TAM ENGRAFMAN
1	3	KIZ	JMML	2. NAKİL	TVI, FLUDARABİN, THİOTİPEA	EVET
2	4	ERKEK	ALL	1. NAKİL	TVI, ETOPOSİD	EVET
3	4	ERKEK	ALL	1. NAKİL	TVI, ETOPOSİD	EVET
4	13	ERKEK	ALL	1. NAKİL	TVI, ETOPOSİD	EVET
5	16	KIZ	ALL	1. NAKİL	TVI, ETOPOSİD	EVET

Tablo 2. Hastalara uygulanması öngörülen dozlar, hesaplanan dozlar ve MOSFET ölçüm dozları

OLGU	Total doz (cGy: Santigrey) / Fraksiyon	Hesaplanan baş bölgesi dozu/MOSFET ile ölçülen orta hat dozu	Hesaplanan boyun bölgesi dozu/MOSFET ile ölçülen orta hat dozu	Hesaplanan akciğer bölgesi dozu/MOSFET ile ölçülen orta hat dozu	Hesaplanan umblikus bölgesi dozu/MOSFET ile ölçülen orta hat dozu	Hesaplanan pelvis bölgesi dozu/MOSFET ile ölçülen orta hat dozu
1.	1200 cGy/6	12,81/12,94	11,62/11,86	8,22/8,89	12,43/12,72 12,43/12,72	12,56/12,73
2.	1200 cGy/6	12,09/12,41	11,8/12	8,69/8,22	12,17/12,54	12,3/12,28
3.	1200 cGy/6	13,81/12,95	12,61/12,60	9,22/9,67	13,83/12,67	13,85/12,52
4.	1400 cGy/7	13,81/12,55	12,59/12,78	8,22/7,55	14,43/13,85	14,55/13,68
5.	1400 cGy/7	14,96/14,31	12,55/12,46	9,79/9,19	14,28/14,99	14,04/14,92

Tablo 3. Hastaların HKHN Klinik Sonuçları

OLGU	Radyoterapi ilişkili komplikasyon	GVHH: Graftversushost hastalığı	Posttransplant takip süresi/ kimerizm	Hastalık durumu
1.	İzlenmedi	İzlenmedi	4.ayda/%100	Tam remisyonda
2.	İzlenmedi	İzlenmedi	4.ayda/%92	Tam remisyonda
3.	İzlenmedi	İzlenmedi	10. ayda /%100	Tam remisyonda
4.	İzlenmedi	İzlenmedi	11. ayda /%100	Tam remisyonda
5.	İzlenmedi	İzlenmedi	6 ayda /%100	Tam remisyonda

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-27

Referans Numarası: 172

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI PROFİLAKSİSİNDE ATG VE POST CY KULLANIMININ NAKİL SONUÇLARINA ETKİSİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Bülent Karakaya¹, Yeliz İlkem Şahin², Heydar Mammadlı², Gül Yavuz Ermiş¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Muhit Özcan¹, Taner Demirel¹, Osman İlhan¹, Meral Beksaç¹, Günhan Gürman¹, Meltem Kurt Yüksel¹

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

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

Giriş: Graft-versus-host hastalığı (GVHD), allojenik kök hücre transplantasyonundan (allo-HSCT) sonra mortalite ve morbiditeye önemli bir katkıda bulunmaya devam etmektedir. GVHD gelişme riski, HLA eşleşmesinin derecesine, alıcının yaşına, greft kaynağına, altta yatan hastalık tanısına, hazırlık rejiminin yoğunluğuna ve ayrıca GVHD profilaksisine bağlıdır. Çalışmamızda graft versus host hastalığı profilaksisinde standart rejimlere eklenen ATG ve post transplant siklofosfamidin nakil sonuçlarına etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç & Yöntem: Şubat 2017 ve Kasım 2021 tarihleri arasında, merkezimizde ardışık allojenik kök hücre nakli yapılan AML (de novo AML, MDS RAEB1-2, MDS sekonder AML) ve ALL tanılı 157 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların verileri Hastane bilgi yönetimi sistemi Avicenna ve hasta dosyalarından geriye dönük incelenmiştir. Kullanılan GvHD profilaksisine göre, standart GvHD profilaksisine eklenen ATG (Anti Timosit Globulin), nakil sonrası Siklofosfamid (PT Cy) ve standart GvHD profilaksisi alan hasta gruplarının demografik verileri, tanı, engraftman, hastalık nüksü, VOD profilaksisi, CMV reaktivasyonu, nüks, mortalite, nakil sonrası toplam sağ kalım (OS), lösemisiz sağ kalım (LFS), akut ve kronik graft versus host hastalığı (GvHD) sıklığı gibi parametreler değerlendirilmiştir. Veriler SPSS v.25.0 kullanılarak analiz edildi. Verilerin analizinde sırasıyla ki kare testi ve Kruskal-Wallis testi kullanılmış olup, sağkalım analizleri Kaplan Meier yöntemi kullanılarak yapılmıştır. P değeri <0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuçlar: Hastaların bazal karakteristik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Bütün hastaların nakilden sonra medyan takip süresi 11,2 aydır (aralık; 0,2-57,1 ay). ATG grubunda PT Cy grubuna göre 17,2 ay (aralık; 1,2-57,1 ay) medyan takip süresi daha uzundur ve istatistiksel olarak anlamlıdır. (p= .001). Her ne kadar nötrofil engraftman süresi üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunsun da grupların ikili karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Relaps oranlarının ATG (Grup 2) alan hasta grubunda hem PT Cy (grup 1) hem de standart profilaksi grubuna (grup 3) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi (sırasıyla p= .32; p= .29). Toplam 90 hastaya (%57) veno oklüzif hastalık (VOD) profilaksisi uygulandı; profilaksisinin ATG alan grupta daha sık olduğu gözlemlendi. ATG ve standart profilaksi gruplarında 1'er olmak üzere 2 hastada VOD kliniği gelişmiştir. Tanı bazlı yapılan sağ kalım analizinde, AML hastalarının her üç grup karşılaştırmasında fark olmadığı; ancak ALL hastalarının grup karşılaştırmasında PT Cy alan grubun istatistiksel olarak anlamlı daha düşük toplam sağ kalıma sahip olduğu gözlemlendi. (sırasıyla p=<.001; p=.009) (şekil 1). Tüm lösemi hastalarında gruplar arasında LFS açısından fark yoktu (şekil 2). Tanıdan bağımsız Medyan toplam sağ kalım, ATG grubunda 24.8 ay (%95 CI: 19.8-29.7 ay) olup PT Cy grubuna (8 ay;

(%95 CI: 3.5-12.5 ay) göre anlamlı daha uzundu ($p = .018$). Çalışmamızda akut ve kronik GvHD oranları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tartışma: Bu çalışmanın sonuçlarına göre; ATG alan grupta diğer iki gruba göre relaps oranlarının yüksek olduğu, toplam sağ kalımın ALL hasta grubunda ve tanıdan bağımsız olarak tüm hasta kohortunda PT Cy grununa göre daha uzun olduğu saptanmıştır. Her ne kadar ATG alan grupta sağ kalım sonuçlarının daha uzun olduğu görülsede; hazırlama rejimlerinin yoğunluğu ve verici tipi başta olmak üzere birçok faktörün bu sonuçları etkileyebileceği bilinmektedir. Üç grupta GvHD oranları arasında fark saptanmasa da örneklem hacminin grup 1' de yetersiz olması; yine kohortumuzda 9/10, 10/10, Haploidentik nakil, akraba, akraba dışı verici gibi heterojenliklerin bulunması çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Daha geniş ve benzer hasta özellikte hasta gruplarıyla yapılacak ileriye dönük çalışmalarla en uygun profilaksi rejimleri uygulanabilecektir.

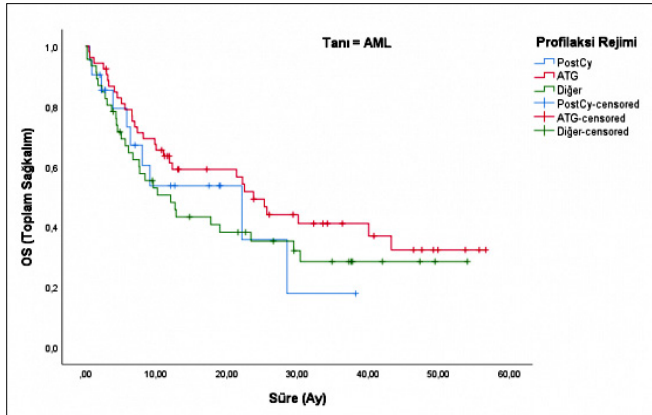
Anahtar kelimeler: Antitimosit globulin, Post Transplant Siklofosamid, GvHD

Kaynaklar

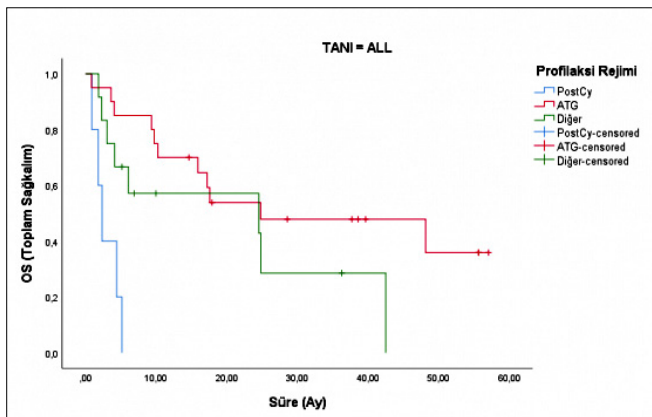
1. Brissot, Eolia, et al. "Post-transplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic stem cell transplantation from 10/10 HLA-matched unrelated donors." *Journal of hematology & oncology* 13.1 (2020): 1-10
2. Penack, Olaf, et al. "Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation." *The Lancet Haematology* 7.2 (2020): e157-e167

Tablo 1. Hastaların karakteristik özelliği

	PT Cy (Grup 1) n:26	ATG (Grup 2) n:73	Standart Profilaksi (Grup 3) (n:58)	p	p ¹	p ²	p ³
Medyan Yaş, yıl (aralık)	42 (21-72)	46 (18-68)	44.5 (19-64)	.592	.989	.738	.774
Hasta Cinsiyeti (n, %)							
Kadın	12 (46.2)	29 (39.7)	27 (46.6)		.568	.433	.973
Erkek	14 (53.8)	44 (60.3)	31 (53.4)				
Tanı (n,%)							
AML (de novo) AML	21 (80.8)	53 (72.6)	46 (79.3)		.410	.375	.878
MDS RAEB1-2, MDS sekonder AML							
ALL	5 (19.2)	20 (27.4)	12 (20.7)				
Nötrofil Engraftmanı (Gün) (aralık)	19 (15-28)	18 (11-36)	16 (10-29)	.003*	.065	.980	.226
Trombosit Engraftmanı (Gün) (aralık)	20 (11-49)	14 (7-37)	13 (5-82)	.169	.357	.916	.613
Nakil Sonrası Takip Süresi (Ay) (aralık)	9.1 (2.7-38.2)	17.2 (1.2-57.1)	10 (1.5-54)	.001*	.000*	.065	.057
aGvHD (var) (n, %)	8 (30.8)	32 (43.8)	27 (46.6)		.244	.756	.175
cGvHD (var) (n, %)	1 (3.8)	6 (8.2)	7 (12.1)		.672	.464	.425
CMV Reaktivasyonu (var) (n, %)	10 (38.5)	33 (45.2)	26 (44.8)		.551	.966	.586
Relaps (var) (n, %)	4 (15.4)	28 (38.4)	12 (20.7)		.032*	.029*	.766
Exitus (var) (n, %)	15 (57.7)	41 (56.2)	38 (65.5)		.893	.277	.492
Venici Tipi (AV/ADV) (n)	14/12	10/63	47/11				
HLA Uyumu (Tam uyumlu/Haploidentik) (n)	13/13	73/0	49/9				
VOD Profilaksisi (Var)	16 (61.5)	47 (64.4)	27 (46.6)		.796	.041*	.204



Şekil 1. Tanıya göre grupların toplam sağ kalım grafiği



Şekil 1. Tanıya göre grupların toplam sağ kalım grafiği

Yeni İlaç ve Hücre Bazlı Bağışıklık Tedavileri

SS-28

Referans Numarası: 41

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NÜKS ETMİŞ AML HASTALARINDA HİPOMETİLE EDİCİ İLAÇLARLA KOMBİNE VENETOKLAX TEDAVİSİ

Cemaleddin Öztürk¹, Uğur Şahin², Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Muhit Özcan¹, Günhan Gürman¹, Osman İlhan¹, Önder Arslan¹

¹Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

²Medicana Ankara Hastanesi

Giriş: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN), akut myeloid lösemi (AML) için potansiyel küratif bir tedavidir. AHKHN sonrası nüks eden veya dirençli hastalığın tedavisi güçtür. AHKHN sonrası nükste standart bir tedavi yaklaşımı yoktur ve tedavi başarısı düşüktür. AML tedavisinde son yıllarda Venetoklax'ın (VNC) etkinliğine ilişkin kanıtlar artmaktadır. VNC yeni tanı yaşlı AML hastalarında %66.4 tam yanıt oranına sahip bir BCL-2 durdurucudur. AHKHN sonrası nüks gelişen AML hastalarında VNC'nin etkinliğine dair literatürdeki veriler sınırlıdır.

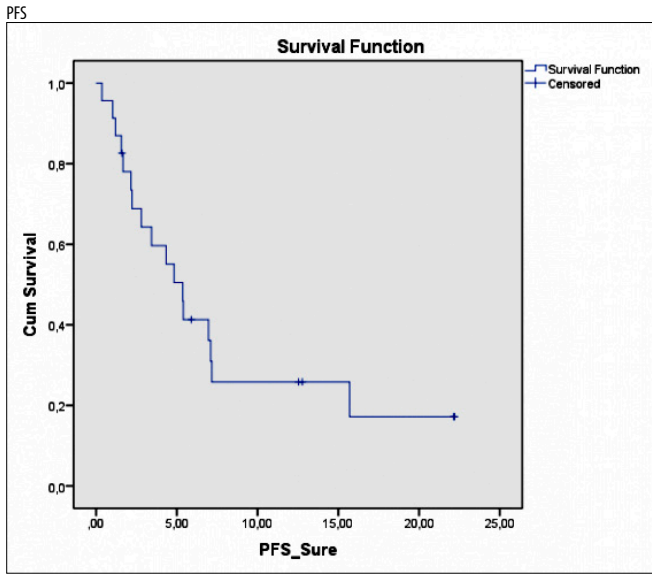
Yöntem: AHKHN sonrası nüks etmiş veya dirençli erişkin AML vakaları geriyedönük olarak incelenmiştir. Bu grup içinde Şubat 2019 ile Ekim 2021 tarihleri arasında hipometile edici ilaç ile venetoklaks kombine tedavisi alan toplam ardışık 30 hasta analiz edilmiştir.

Bulgular: Ortanca yaş 43.1 (20-69 yıl) yıldır. 16 hasta (%53.3) kadın, 14 (%46.7) hasta erkektir. Toplam 30 hasta içinde, 28 hasta azasitidin ile 2 hasta ise desitabin ile kombine VNC tedavisi almıştır. 23 (%76.7) hasta de-novo AML iken, 7 (%23.3) hasta sekonder AML'dir. ELN 2017 risk sınıflamasına göre 8 hasta (%26.7) yüksek riskli, 20 hasta (%66.7) orta riskli ve 2 (%6.7) hasta ise iyi risk sınıfına girmiştir. Tanıdan nakle kadar geçen ortalama süre 7.3 aydır (2.5-12.5). Nakil sonrası ilk nükse kadar geçen ortalama süre 8.5 aydır (1.7-47.8). 14 hasta (%46.7) nakilden sonra ilk 6 ay içinde nüksetmiştir. Bir hasta hariç diğer tüm hastalar kombine VNC tedavisini birinci nakilden sonraki nükslerinde alırken, kalan bir hasta ise ikinci nakilden sonraki nükste kombine VNC tedavisini almıştır. 18 hasta nakil öncesinde 1. TY durumunda iken, 2 hasta ≥ 2 .TY, kalan 10 hasta ise aktif hastalığa sahiptir. Hastalar ortalama 3 kür kombine VNC tedavisi almıştır (1-6). 30 hasta içinde en az bir kürü tamamlayabilen toplam 23 hasta tedavi analizine dahil edilmiştir. Ortanca maksimal VNC dozu 400mg'dır (100-400mg). Median takip süresi 5.3 aydır (1-22 ay). Yanıt değerlendirmeye uygun olan toplam 23 hasta içinde, tüm yanıt oranı (ORR) %56'dır. (7/23 TY, 3/23 TY,

3/23 KY). En iyi yanıtı kadar geçen ortalama süre 2.1 aydır (0.6-4.4 ay). Ortalama progresyonsuz sağkalım 5.3 aydır (2.6-8.0). 2 hasta 6 kür kombine VNC tedavisi sonrası, tedavi kesilmesinden sonra 20 aydan fazla süre MRD negatif TY duurmunu korumaya devam etmiştir. Veri kesim anında toplam 6 (%26) hasta sağ iken kalan 17 (%74) hasta ölmüştür. 12 hasta ileyici hastalık, 1 hasta COVID-19 pnomonisi, 2 hasta TRM, 2 hasta enfeksiyöz nedenlerle, daha önce kardiyak öyküsü bilinen bir hasta ise ani kardiyak ölüm nedeniyle kaybedilmiştir. Toplamda 5 hasta, kombine VNC tedavisi altında ikinci nakle ileleme başarısı göstermiştir. Hastaların çoğunluğu grade 2-4 nötropeni (%82) ve trombositopeni (%78) yaşamıştır.

Sonuç: VNC ve Hipometile edici ilaç kombinasyonu, AHKHN sonrası nüks eden erişkin AML hastalarında etkili ve güvenlidir.

Anahtar kelimeler: Allogeneic Hematopoietic Transplantation, Acute Myeloid Leukemia



■ İyileştirme Rejimi

SS-29 Referans Numarası: 93

ÇOCUK HASTALARDA ALLOJENİK NAKİL HAZIRLIK REJİMİNDE TREOSULFAN DENEYİMİ

Suar Çakı Kılıç¹, Funda Tekkeşin¹, Begüm Şirin Koç¹, Selime Aydoğdu¹, Buşra Kara Yiğit¹, Aslı Akdeniz²

¹Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Kıt Ünitesi

Giriş: Allojenik nakil hazırlık rejimlerinde busulfan sıklıkla kullanılmakta olup en ciddi yan etkisi venookluzif hastalıktır (VOD). Yetişkin hastalarda busulfan yerine treosulfan bazlı hazırlık rejimleri myelosupresif, immunsupresif ve antineoplastik etkileri nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır Çocuk hastalarda da son yıllarda treosulfan, VOD riskinin azalması ve farmakokinetik takip gerekmemesi nedeniyle hazırlık rejimlerinde kullanılmaya başlanmıştır.

Materyal metod: Hastanemiz pediatrik KIT ünitesinde allojenik HKHN yapılan hastalarımızdan hazırlık rejiminde treosulfan kullanılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikleri, yan etkileri, kimerizm, GVHD varlığı açısından değerlendirildi.

Bulgular: Hastanemizde Mart 2019-Aralık 2021 tarihleri arasında 48 HKHN yapılmış olup 44 hastada allojenik, 4 hastada olog nakil yapıldı. On iki hastada hazırlık rejiminde treosulfan kullanıldı. Bu hastaların 7 si erkek, 5'i kız, yaşları 7 ay- 264 ay (ortalama 29 ay), tanılarları hemoglobinopati (n:5), immün yetmezlik (n:6), kemik iliği yetmezliğiydi(n:1)di. Kök hücre kaynağı olarak tam uyumlu kardeş donör (n:8), tam uyumlu anne/baba (n:4), kemik iliği (KI) (n:9), periferik kök hücre (PKH) (n:1), KI ve PKH (n:1), KI ve kordon kanı (KK) (n:1) kullanıldı. Kök hücre CD34 değeri (6,4-14,9 x10⁶/kg), TNC değeri (3,4-12,9 x10⁶/kg). nötrofil engraftmanı 11-16.gün

(ortalama: 15.gün), trombosit engraftmanı ise 12-91.gün (ortalama:15.gün) gerçekleşti. Treosulfan infuzyonu sırasında ve sonrasında ciddi bir yan etki gözlenmedi. Tüm hastaların tam kimerik olduğu görüldü. İki hastada birinci ve üçüncü ayda kimerizm kaybı görüldü, rejeksiyon gelişmedi. GHVD 4 hastada gelişti. Bir hasta karaciğer gvhd sonrası gelişen sepsis nedeniyle kaybedildi.

Tartışma ve sonuç: Hazırlık rejimlerinde treosulfan düşük toksite profili nedeniyle tercih edilmektedir. Çalışmamızda treosulfan kullanılan hastalarda önemli bir yan etkiye rastlanmamıştır. Etkili ve güvenli bir ajan olmakla birlikte etkinliğinin değerlendirilmesi için hasta sayısının fazla olduğu, karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: KIT, hazırlık rejimi

■ Kök Hücre Vericisi

SS-30 Referans Numarası: 79

PANDEMİ SIRASINDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ AKTİVİTESİ NASIL ETKİLENDİ? JACIE AKREDİTE MERKEZ REFLEKSİ

İlknur Kozanoğlu¹, Ebru Kurşun², Yusuf Ziya Demiroğlu², Nazan Şen³, Cem Kis¹, Gürhan Poçan², Hikmet Eda Alışkan⁷, Hasan Yeşilağaç⁴, Songül Tepebaşı¹, Eylem Gül⁶, Can Boğa¹

¹Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi

²Başkent Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji

³Başkent Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

⁴Başkent Üniversitesi İlk Ve Acil Yardım Ana Bilim Dalı

⁵Başkent Üniversitesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı

⁶Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı

⁷Baskent University Medical Faculty Department Of Microbiology

Uluslararası kalite standartlarının benimsenmesi ve akreditasyon çabası, nakil merkezlerinin başarısını etkileyen önemli faktörlerden biridir. JACIE akreditasyonu, hücre tedaviler alanında faaliyet gösteren merkezlerin hücre toplama, işleme ve klinik birimlerinin güçlü bir kalite yönetimi şemsiyesi altında toplanmasını sağlayarak hata ve yan etkileri en aza indirir. COVID-19'un bağışıklığı baskılanmış konaklarda, özellikle hematopoietik kök hücre nakli (HCT) alıcılarında, ayrıca HCT bağışçılarında ve tıbbi bakıcılarda önemli etkileri vardır. Bu çalışmanın amacı, COVID-19 pandemisi sırasında bir kök hücre nakli merkezinde JACIE akreditasyonunun sağladığı spontan refleks kazanımlarını incelemektir. Çalışma geriye dönük bir çalışmadır; Pandemi süresince organ nakli faaliyeti, donör, hasta, ürün ve çalışan güvenliği verileri 6'şar aylık 3 ayrı dönemde analiz edildi.

Pandeminin başlangıcından bu yana toplam 140 hastaya kök hücre nakli yapıldı. Pandemi nedeniyle kök hücre nakli ertelenen toplam 22 hasta vardı. Ayrıca COVID-19 pozitifliği nedeniyle nakli ertelenen 6 hasta ve nakil sırasında COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybeden 2 hasta var. Bu süre boyunca akraba dışı donör faaliyetleri güvenli bir şekilde devam etti. Kemik iliği nakli ünitesinde çalışan 52 personelden 12'sinde COVID-19 enfeksiyonu gelişti ve sadece 1 çalışanın ağır pnömoni nedeniyle yoğun bakıma ihtiyacı oldu. Nakil merkezi olarak JACIE akreditasyonuna yaklaşık 10 yıldır sahip olmanın pandemi döneminde sağlamış olduğu refleks kazanımları özetleyecek olursak:

- Pandemi koşullarına kolay adaptasyon sağlanması
- Akreditasyon faaliyetlerinin ekip ruhunu canlı tutması
- Yazılı doküman hazırlamada ustalık kazanma; değişen koşullarla birlikte gerekli anlaşma metinlerinin ve SOP'lerin hazırlanması
- Online SOP eğitiminden kazanılmış olan tecrübeler sayesinde pandemi koşullarında tele medicine faaliyetlerinin planlanabilmesi
- Nakil aktivitesinin kesintiye uğramaması amacıyla her 3 ünite için B planlarının önceden tasarlanması
- Hasta/Donör/ ürün ve çalışan güvenliğinin üst düzeyde tanımlanmış olması, zaman kayıplarının önüne geçmiştir
- Güçlü kalite yönetimi sayesinde yüz yüze eğitim ve denetim faaliyetleri minimum seviyede sürdürülmesine rağmen online eğitimler devam edebilmiştir. Ayrıca bu süreçteki aktiviteler hem ulusal hem de uluslararası kılavuzlara uygun sürdürülebilmiştir.

- Güçlü veri yönetimi sayesinde hastanın primer hekimi değişse de hastaların yönetiminde güçlük yaşanmamıştır

Çalışmamızın sonuçlarının hücre tedaviler alanında hizmet veren ve bir kalite yönetim sistemini benimsemeyi amaçlayan merkezler için yol gösterici olacağı kanısındayız. Kemik iliği nakli merkezlerinde JACIE akreditasyonuna sahip olunması, tıpkı sağlam bir binanın katları ve kolonları arasında bulunan demirler ve harçlar gibi, pandemi koşullarında her 3 üniteyi ayakta tutabildiği kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Kalite yönetimi, hücre tedaviler, Pandemi

Kaynaklar

- Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.
- Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing, And Administration Accreditation Manual Book Version 7.0 March 2018.
- 27.10.2010 tarihli ve 27742 sayılı İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik.

Tablo 1. Pandemi boyunca yapılan nakillere ilişkin tanımlayıcı bilgiler

Transplantation variables	1. period	2. period	3. period
Nakil aktivitesi (n=140)	39 (27.9)	52 (37.1)	49 (35.0)
Otolog (n=82)	29 (35.4)	30 (36.6)	23 (28.0)
Allogenic (n=58)	10 (17.2)	22 (37.9)	26 (44.8)
Pandemi nedeniyle nakli ertelenen hasta sayısı (n=22)	20 (90.9)	Na	2 (9.1)
Covid-19 pozitif nedeniyle nakli ertelenen hasta sayısı (n=6)	4 (66.7)	Na	2 (33.3)
Nakil sırasında covid-19 enfeksiyonu nedeniyle kaybedilen hasta (n=2)	1 (50.0)	Na	1 (50.0)
Akrabası donörden kök hücre toplama (n=136)	35 (25.7)	44 (32.4)	57 (41.9)
Akraba dışı nakil yapılan hasta sayısı (n=12)	Na	3 (25.0)	9 (75.0)
Covid-19 pozitif donör (n=1)	Na	Na	1 (100.0)
Periferik kan kök hücre toplama (n=165)	55 (33.3)	64 (38.8)	46 (27.9)
Kemik iliği toplama (n=2)	Na	Na	2 (100.0)
Nakil ünitesi çalışan personelde Covid-19 (n=12)	10 (83.3)	Na	2 (16.7)
Yoğun bakım ihtiyacı gelişen personel sayısı (n=1)	1 (100.0)	Na	Na

Na: Not available

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-31

Referans Numarası: 130

MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA KÖK HÜCRE MOBİLİZASYON BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Fatma Keklik Karadağ¹, Denis Bozer¹, Zuhale Demirci¹, Betül Kübra Tüzün¹, Bahar Sevgili¹, Tural Pashayev¹, Ajda Güneş¹, Nur Soyer¹, Fahri Şahin¹, Mahmut Töbü¹, Güray Saydam¹, Filiz Vural¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve amaç: Multiple myelom (MM) hastalarında yeni tedavi ajanlarının kullanılması sonrası sağ kalım süresi belirgin olarak uzamıştır. MM tedavisinde halen kür sağlanamamaktadır ve otolog kök hücre nakli (OKHN) en uzun sağkalım sağlayan tedavi seçeneği olma özelliğini korumaktadır. Bununla birlikte OKHN planlanan hastaların bir kısmında mobilizasyon başarısızlığı nedeniyle tedavi tamamlanamamaktadır. Literatürde birinci mobilizasyonda başarısızlık oranı % 5-30 olarak bildirilmiştir. İleri yaş, alkilleyici ajan maruziyeti, radyoterapi gibi çeşitli faktörlerin kök hücre mobilizasyon başarısını etkilediği gösterilmiştir.

Bu çalışmada, merkezimizde kök hücre mobilizasyonu yaptığımız MM hastalarında mobilizasyon başarısını etkileyen faktörleri araştırdık.

Materyal ve metod: Çalışmada 2015-2020 yılları arasında Ege Üniversitesi Erişkin Kemik İliği ve Kök Hücre Transplantasyon merkezinde kök hücre mobilizasyonu yapılan MM tanılı 158 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, mobilizasyon ve OKHN tarihleri, daha önce aldığı kemoterapi rejimleri ve sayıları, mobilizasyon öncesi

immünmodülatör ilaç kullanımı ve radyoterapi alma öyküleri, hastalık durumu, lökosit ve trombosit sayıları, mobilizasyon yöntemi (G-CSF veya kemoterapi+G-CSF), çevresel kan CD34+ sayısı, toplanan CD34+ hücre miktarı, kemik iliği retiküler lif derecesi ve pleriksafor kullanımı kaydedildi. Toplanan CD34+ hücre sayısı >5x10⁶/kg ideal, 2-5x10⁶/kg yeterli, <2x10⁶/kg yetersiz olarak değerlendirildi. Çevresel kanda CD34+ hücre sayısı <10 olan ya da toplam hücre sayısı <2x10⁶/kg olan hastalar başarısız mobilizasyon olarak tanımlandı. Başarılı ve başarısız mobilizasyon olan hastaların özellikleri SPSS (version 21.0.0, IBM Cooperation, Armonk, NY) yöntemi ile istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Medyan yaşı 56 (dağılım aralığı: 30-71) olan 158 MM hastasının %57,6' sı erkek; %42,4' ü kadındır. Hastaların demografik özellikleri ve klinik verileri tablo-1. de sunulmuştur. Kemik iliği retiküler lif derecesi (RLD) hastaların %95,9' unda I veya II iken %4,1' inde III saptanmıştır. G-CSF ile mobilize edilen hasta sayısı 103 (%65,6), kemoterapi+G-CSF ile mobilize edilen hasta sayısı 54 (%33,8) olarak saptanmıştır. Kemoterapi+G-CSF ile mobilizasyon yapılan hastaların tümünde siklofosamid kullanılmıştır.

Tüm hastaların %89,9' unda başarılı mobilizasyon yapılmış (2-5x10⁶/kg ve >5x10⁶/kg hücre toplanan hasta sayısı sırasıyla 39/158 (%37,3) ve 83/158 (%52,5)). Mobilizasyon başarısızlığı hastaların %10,1'de (16/158) görülmüştür. Mobilizasyon başarısı ve başarısız olan grup karşılaştırıldığında K/E oranı 66/76 vs 7/15 olup başarısız mobilizasyon olan grupta erkek cinsiyet daha siktir (p=0.002) ve yaş dağılımı her iki grupta benzerdir. RLD ve amiloidoz varlığı ile mobilizasyon başarısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,1). Başarısız mobilizasyon izlenen hasta grubunda kemoterapi+G-CSF kullanımı, başarılı mobilizasyon yapılan hastalara göre daha azdır (%6,3 vs %36,9 p=0,014). Mobilizasyon başarısızlığı izlenen hastaların %20'de daha önce OKHN yapıldığı görülmüştür (%20 vs %2,1 p=0,001). Başarısız mobilizasyon olan hastalarda mobilizasyon öncesi immünmodülatör ilaç kullanımı daha siktir (%31,3 vs %8,5 p=0.018).

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada mobilizasyon başarısızlığı %10,1 saptanmış olup literatür ile uyumludur. Erkek cinsiyet, mobilizasyon öncesi immünmodülatör ilaç kullanımı ve daha önce OKHN öyküsü olanlarda mobilizasyon başarısızlığı daha sık olarak görülmüştür. Mobilizasyon başarısızlığı için tanımlanmış risk faktörleri olan hastalarda ilk mobilizasyonda pleriksafor eklenmesi, hastanede yatış süresini kısaltacak ve gereksiz afe-rez girişimlerini önleyerek mobilizasyon başarısını arttıracaktır.

Anahtar kelimeler: kök hücre, multiple myelom, mobilizasyon, otolog kök hücre nakli

Kaynaklar

- Drozdz-Sokolowska J, Waszczuk-Gajda A, Topczewska M. Ve ark. Stem cell mobilization in multiple myeloma patients relapsing after previous autologous hematopoietic stem cell transplantation: A multicenter report by the Polish Myeloma Study Group. J Clin Apher. 2021 Jun;36(3):443-453. doi: 10.1002/jca.21885.
- Goker H, Ciftçiler R, Demiroglu H, ve ark. Predictive factors for stem cell mobilization failure in multiple myeloma patients: A single center experience. Transfus Apher Sci. 2020 Feb;59(1):102595. doi: 10.1016/j.transci.2019.06.023.

Tablo 1. Hastaların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

PARAMETRELER	Tüm hastalar n=158	Başarılı mobilizasyon olan hastalar n=142	Başarısız mobilizasyon olan hastalar n=16	P
Medyan yaş (yılı) (dağılım aralığı)	56 (30-71)	56 (30-71)	56 (45-71)	>0,05
Cinsiyet	Kadın (%)	67 (%42,4)	66 (%46,5)	0,002
	Erkek (%)	91 (%57,6)	76 (%53,5)	
MM alt tipi	IgG kappa	70 (%44,3)	61	0,3
	IgG lambda	25 (%15,8)	25	
	Kappa hafif zincir	17 (%10,8)	16	
	Lambda hafif zincir	10 (%6,3)	10	
	IgA kappa	11 (%7)	8	
	IgA lambda	11 (%7)	10	
Retiküler lif derecesi	I-II olanlar	141 (%89,9)	127(%89,5)	0,4
	III olanlar	6 (%4,1)	6(%4,5)	
Plazmasitom varlığı	28 (%17,8)	26(%17,7)	3(%18,8)	0,6
Amiloidoz varlığı	12	11 (%7,8)	1(%6,3)	0,6
Mobilizasyon öncesi immünomodülatör ilaç kullanımı	17 (%10,8)	12(%8,5)	5(%31,3)	0,018
Daha önce OKHN yapılmış olan hastalar	6 (%3,8)	3 (%2,1)	3 (%20)	0,001
G-CSF ile mobilizasyon yapılan hastalar	103 (%65,6)	89 (%63,1)	14(%87,5)	0,04
G-CSF+kemoterapi ile mobilizasyon yapılan hastalar	54 (%33,8)	53 (%36,9)	1(%6,3)	0,014
Sigara kullanımı	Var	60 (%39,5)	53(%39)	0,7
	Yok	92 (%60,5)	83(%61)	
Radyoterapi öyküsü	Var	8 (%5,3)	6(%4,4)	0,1
	Yok	144 (%94,7)	130(%95,6)	
Lenfosit / Monosit oranı		1,38±2,6	1,42±1,4	>0,05

■ Yeni İlaç ve Hücre Bazlı Bağışıklık Tedavileri

SS-32 Referans Numarası: 49

NÜKS/REFRAKTER AKUT LÖSEMİDE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLINE KÖPRÜ TEDAVİ OLARAK HEDEFLİ TEDAVİLERİN KULLANILMASI

Şaziye Esra Tubay¹, Hanife Oğuz², Duygu Kalanyuva², Ali Ünal²¹Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Kayseri, Türkiye²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri, Türkiye

Çoklu kemoterapi protokollerinin sürekli iyileştirilmesi ve hedefe yönelik tedavilerin uygulanması, akut lösemili yetişkin hastaların sonuçlarının istikrarlı bir şekilde iyileştirilmesine katkıda bulunmuştur. Primer refrakter veya relaps akut miyeloid lösemide (AML) prognozu iyileştirmek için kurtarma rejiminin optimizasyonu gereklidir. İndüksiyon kemoterapisi (%75-%90) ile elde edilen yüksek tam remisyon oranlarına rağmen, nükseden veya refrakter B-ALL (r/r B-ALL) büyük bir terapötik zorluk olarak kalmıştır ve genel olarak kötü sağkalım ile ilişkilidir. Uygun hastalarda, kurtarmanın birincil amacı allojenik transplantata bir köprüdür. Allojenik kök hücre nakline köprü olarak kullanılabilecek optimum kurtarma tedavisi konusunda fikir birliği yoktur.

Bu çalışmada r/r AML hastalarında venetoklaks ve gemtuzumab ve ALL hastalarında blinatumomab ve inotuzumab değerlendirildi. 15 hastada venetoklaks, 8 hastada gemtuzumab, 3 hastada blinatumomab ve 5 hastada inotuzumab kullanıldı.

Venetoklaks kullanan hastaların 8'i transplantasyona gitti. Gemtuzumab kullanan hastalardan 4'ü transplantasyona gitti. Blinatumomab kullanan hastalardan 3 hasta öldü. Inotuzumab kullanan hastalardan 3'üne transplantasyon yapıldı.

Gemtuzumab ve venetoklaks, kurtarma tedavisi için uygun bir seçenek ve r/r AML'de allojenik transplantata köprü olarak uygulanabilir bir programdır.

Inotuzumab, kurtarma tedavisi için uygun bir seçenek ve r/r ALL'de allojenik transplantata köprü olarak uygulanabilir bir programdır. Blinatumomab yan etkileri nedeniyle hastalarda etkin olarak kullanılamadı.

Anahtar kelimeler: Allojenik Kök Hücre Nakli, Hedefe Yönelik Tedavi, ALL, AML

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-33 Referans Numarası: 168

MM'DA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE MELFALAN İNFÜZYONU SIRASINDA UYGULANAN KRİYOTERAPİ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

Yavuz Erkam Kesgin¹, Haşim Atakan Erol², Şirin Zelal Şahin Tırnova¹, Ahsen Kırcaç², Ümit Barbaros Üre³, Pınar Tarkun², Elif Birtaş Ateşoğlu³¹Koç Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı²Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı³Koç Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Ototolog hematopoetik kök hücre nakli (OKHN), transplantata uygun multipl myelom (MM) tanılı hastalarda uygulanan standart tedavi yöntemidir. Oral mukozit, kanser tedavisinin yaygın bir toksitesidir. Mukozit kemoterapi, radyoterapi ve hematopoetik kök hücre naklinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. MM'da OKHN'de kullanılan standart hazırlama rejimi yüksek doz melfalandır. Birçok merkez mukozit görülme sıklığını azaltmak için melfalan infüzyonu sırasında farklı şekillerde oral kriyoterapi uygulamaktadır. Biz bu çalışmada MM hastalarında OKHN hazırlama rejimi olarak kullanılan Melfalan infüzyonu sırasında 2 farklı protokolda kriyoterapi uygulayan merkezlerde mukozit gelişme insidansını ve etkilerini araştırmayı amaçladık.

Bulgular: Çalışmamıza Koç Üniversitesi Hastanesi Kök Hücre Nakli Ünitesi'nde Ocak 2018- Aralık 2020 tarihleri arasında MM tanısıyla OKHN yapılan 86 hasta ile Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Kök Hücre Nakli Ünitesi'nde Ocak 2018- Aralık 2020 tarihleri arasında MM tanısıyla OKHN yapılan 41 hastayı dahil ettik. Koç Üniversitesi Hastanesi'nde Melfalan infüzyonu sırasında hastalara buz yedirilerek oral kriyoterapi uygulanırken, Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde hastalara infüzyon sırasında 500cc soğuk su içiriliyordu. Mukozit derecelendirmesi NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) kriterlerine göre klinik ve fonksiyonel olarak yapılmıştır. Hastaların demografik verileri ve transplant ilişkili veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark tespit edilememiştir. Koç Üniversitesi Hastanesi'nde nakil yapılan renal yetmezlikli hasta oranı ve buna bağımlı olarak Melfalan 140mg/m² kullanımı daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmasa da buz yedirme şeklinde kriyoterapi alan hastalarda mukozit gelişme riski daha düşük tespit edilmiştir (%22,1 vs %36,6). Melfalan 200mg/m² dozu ile nakil yapılan hastalarda mukozit gelişme oranı; buz yedirme şeklinde kriyoterapi alan hastalarda, soğuk su içirme şeklinde kriyoterapi uygulananlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (%17,6 vs %34,2; p=0,05).

Tartışma: Kök hücre Nakli yapılan hastalarda mukozit profilaksisi ve tedavisi hastaların hayat kalitesinin artırılması ve enfeksiyonların önlenmesinde çok önemlidir. Graziutti ve ark. yaptığı çalışmada kriyoterapi olmaksızın MM hastalarında Melfalan hazırlama rejimi ile mukozit gelişme oranı %75 (%21 ciddi) olarak bulunmuştur (1). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 140 MM hastasının 70'ine buz yedirme şeklinde kriyoterapi uygulanmış, 70 hastaya ise uygulama yapılmamıştır. Kriyoterapi uygulanan hastaların % 71,4'ünde, uygulanmayan hastaların %95,7'sinde mukozit geliştiği görülmüştür (2). Çalışmamızda mukozit gelişme oranı her 2 kriyoterapi yöntemiyle de daha düşük tespit edilmiştir. Az sayıda hasta içermesi nedeniyle sınırlı yorum yapılabilir de, çalışmamızda buz yedirme şeklinde kriyoterapi mukozitten korunmada özellikle yüksek dozda Melfalan uygulanan hastalarda daha başarılı görünmektedir. Daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalarda ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Multiple Myeloma, Kriyoterapi, Melfalan

Kaynaklar

1. Graziutti ML, Dong L, Miceli MH, Krishna SG, Kiwan E, Syed N, Fassas A, van Rhee F, Klaus H, Barlogie B, Anaissie EJ. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and a severity predictive model. Bone Marrow Transplant. 2006; 38(7): 501-6.
2. Chen J, Seabrook J, Fulford A, Rajakumar I. Icing oral mucositis: Oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. J Oncol Pharm Pract. 2017; 23(2): 116-120.

Tablo 1. Hasta Demografik Özellikleri ve Nakil İle İlişkili Parametreler

	Buz yeme şeklinde oral kriyoterapi	Soğuk su içme şeklinde oral kriyoterapi	p
n	86	41	
Yaş; medyan (aralık)	60 (32-75)	60 (41-73)	0,68
Cinsiyet; K/E	41/45	20/21	0,90
Renal Yetmezlik	16 (%18,6)	3(%7,3)	0,09
Nötrofil Engrafman Süresi	10 (8-14)	9 (6-25)	0,001
Trombosit Engrafman Süresi	11 (9-23)	16 (6-26)	0,001
Melfalan dozu			0,05
Melfalan 200mg/m ²	68	38	
Melfalan 140 mg/m ²	18	3	
Mukozit (tüm gradeler)	19 (%22,1)	15 (%36,6)	0,08
Mukozit Grade			0,45
Grade 1	6 (%31,6)	6 (%40)	
Grade 2	12 (%63,2)	9 (%60)	
Grade 3	1 (%5,3)	0	
Mukozit gelişme günü	7 (3-10)	5 (2-11)	0,19
Melfalan dozuna göre Mukozit gelişimi			
Melfalan 200mg/m ²	12(%17,6)	13 (%34,2)	0,05
Melfalan 140mg/m ²	7 (%38,9)	2 (%66,7)	0,55

Pediyatrik Konular**SS-34 Referans Numarası: 122****STEROİD DİRENÇLİ AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIGINDA ETHANERCEPT BASİLİXİMAB DENEYİMİ**

Kürşat Özdilli¹, Nihan Bayram¹, Yöntem Yaman¹, Serdar Nepesov¹, Hülya Bilgen¹, Murat Elli¹, Sema Anak¹

¹Istanbul Medipol Üniversitesi

Amaç: Akut graft versus host hastalığı (aGVHH) hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası görülen en önemli problemlerden biridir. Steroid dirençli aGVHH tedavisinde kullanılan ilaçlar konusunda fikir birliği olmadığı gibi mortalitesi yüksektir. Çalışmamızda merkezimizde allojeneik HKHN yapılan ve steroid dirençli evre 3-4 aGVHH'lı olup etanercept ve basiliximab kullanılan olgularda geriye dönük olarak etkinliğini saptamayı amaçladık.

Metot: İstanbul Medipol Üniversitesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji bölümünde, Eylül 2017 – Aralık 2021 arasında allojenik HKHN yapılan 24 hasta alındı. 24 hastanın 10'u kız, 14'ü erkekti, hepsinde steroide dirençli aGVHH mevcuttu. 20 hastanın ilk HKHN, 3'ünün ikinci HKHN ve 1'inin üçüncü HKHN idi. 22 hasta miyeloablantif, 2 hasta azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimi almıştı. Hastalarda aGVHH başlangıç günleri nakil sonrasında 9. ile 237.günler arasındaydı. Etanercept - basiliximab başlanması aGVHH başlangıcından sonraki 3 ile 14. günler arasında steroid cevabındaki değişikliklere göre yapıldı. İlk 4 doz etanercept ve basiliximab haftada 2 gün yapıldı. Hastalara tedavi cevabına göre 2 ile 8 doz daha etanercept verildi.

Basiliximab ilk 2 haftadan sonra tam cevaplı olmayan hastalarda haftada 1; 2 defa daha verildi. Tedavinin 2. haftasının sonunda tam cevaplı olmayan hastalarda tedaviye fototerapi ya da mezankimal kök hücre eklenildi. 9 hasta 2 doz, 3 hasta 3 doz, 1 hasta 4 doz, 2 hasta 6 doz mezankimal kök hücre aldı. 10 hasta 9-74 arası dozlarda fotoferez aldı. Tedavinin 28. gününde tam cevap oranları kolon, ve cilt gvhd için sırasıyla %62,5; %66,6 idi. 28.günde parsiyel cevap oranları kolon, ve cilt gvhd için sırasıyla %12,5; %16,6 idi. 3 hasta tedaviye dirençli GVHH-sepsis nedeniyle kaybedildi. 2 hasta bronşiolitis obliterans ile, 1 hasta relaps ile kaybedildi. Diğer hastalar 6 ay ile 3 yıl arasında takip süresindedir.

Sonuç: Etanercept basiliximab %66'ya varan tam cevap oranı ve düşük mortaliteyle kullanılmış olup, tedavi için önemli bir seçenek olarak düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: allojenik HKHN, akut GVHH

Hematopoietik Kök Hücreler**SS-35****Referans Numarası: 32****ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI COVID-19 ENFEKSİYONU İLE KOMPLİKE OLMUŞ AKUT LÖSEMİ HASTALARI, TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Bedrettin Orhan¹, Vildan Özkocaman¹, Fahir Özkalemkaş¹, İbrahim Ethem Pınar¹, Tuba Ersal¹

¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Covid-19 enfeksiyonu Mart 2020'de pandemi olarak ilan edildiğinden beri tüm dünyada 5 milyonun üzerinde ölüme neden olmuştur. Kanser hastalarında Covid-19 görülme oranları normal popülasyona göre daha yüksektir (1). Hematopoietik kök hücre alıcılarının, immün sistem yetersizliğinden, tedavi ilişkili toksisitelerden ve solunumsal komplikasyonlardan dolayı Covid-19 enfeksiyonuna karşı daha yatkın oldukları düşünülmektedir (2). Ancak bu grup hastalar ile ilgili veriler olgu sunumları ve tek merkez deneyimleri ile sınırlıdır. Bu çalışmada allojeneik nakil sonrası Covid-19 enfeksiyonu ile komplike olmuş hastalarımızın verilerini sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bursa Uludağ Üniversitesi Erişkin Kemik İliği Kök Hücre Nakli servisinde allojeneik nakil olmuş ve pandemi döneminde takibi olan hastaların dosyaları incelendi. 10 hastanın nakil sonrası Covid-19 enfeksiyonu geçirdiği tespit edildi. 10 hastanın demografik verileri, nakil ile ilgili parametreleri (hazırlık rejimi, alıcı-verici cinsiyeti), nakil komplikasyonları, nakilden ne kadar zaman sonra Covid-19 enfeksiyonu geçirdiği, kaç gün Covid pcr pozitif kaldıkları, immünsüpresif alıp almadıkları, Covid-19 yatış ve Covid-19 aşı olma durumları incelendi. İstatistik veriler SPSS versiyon 23 paket programı ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir. Hastaların medyan yaşı 47 (28-58) yılıdır. Erkeklerin kadınlara oranı 1.5 olarak bulundu. Üç hastanın kan grubu B Rh+, 1 hastanın B Rh-, 3 hastanın A Rh+, 3 hastanın ise 0 Rh+ idi. Yedi hasta akut myeloid lösemi, 3 hasta ise akut lenfoblastik lösemi tanılı idi. Dokuz hastanın nakil hazırlık rejimi Bu-Cy olup 1 hastanın ise VP-16/Cy/TBI idi. Bir hasta nakil sonrası cilt GVHD, 1 hasta cilt ve karaciğer GVHD, 1 hasta gastrointestinal ve karaciğer GVHD, 1 hasta ise bronşiolitis obliterans ile komplike olmuştur. İki hasta Covid-19 enfeksiyonu sırasında yatarak tedavi gördü. Bu iki hastadan biri bronşiolitis obliterans ile komplike olan hastaydı. Verilerine ulaşılabilen 6 hastanın Covid pcr pozitif kalma süresi medyan 24.5 (11-56) gündü. Hastaların hiçbirisi Covid enfeksiyonu öncesi aşı olmamıştı. Dört hasta, Covid-19 enfeksiyonu zamanında naklin ilk 12 ayı içerisindeydi. İki hasta immünsüpresif tedavi altındaydı (biri siklosporin, biri mikofenolat mofetil). Hastaların nakil sonrası sağkalımları medyan 38.3 (10.3-120.6) ay, Covid-19 enfeksiyonu sonrası medyan sağkalımları 9.2 (1.1-19.9) aydır.

Tartışma: Covid-19 pandemisi transplant merkezlerini hem donör hem de alıcının güvenliği açısından ve ayrıca bazı hastalarda hayat kurtarıcı olan kemik iliği naklinin zamanında yapılması konusunda çok zorlamıştır. Bu çalışmada allojeneik nakil sonrası Covid-19 enfeksiyonu ile komplike olmuş hastalarımızın verilerini sunduk. Yapılan çalışmalarda allojeneik nakilli Covid-19 geçiren hastalarda da erkek predominansı mevcut olup

bizim çalışmamızda erkek-kadın oranı 1.5 olarak literatür ile uyumludur (1). İtalya'da yapılan bir çalışmada Covid-19 geçirmiş 31 allojeneik kök hücre nakilli hastanın 11'i eksitus olmuştur (3). Yine aynı çalışmada akut myeloid lösemi kötü prognostik bir durum olarak belirtilmiştir(3). Bizim çalışmamızda 10 hastanın 7'si AML tanılı olup 10 hastanın hepsi Covid-19 enfeksiyonu sonrası yaşamaktadır. Kuzey Amerika'da yapılan 2 büyük kohortta ise allojeneik nakil sonrası Covid-19 enfeksiyonu mortalitesi %17 olup, ölümlerin çoğu nakil sonrası ilk bir yılda gerçekleşmiştir (2),(4). Sonuç olarak allojeneik kök hücre nakli sonrası Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalar ile ilgili bir tedavi rehberi olmayıp daha fazla veri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kök hücre nakli, Covid-19, Akut Lösemi

Kaynaklar

1. Sharma A, Bhatt N, Martin A, Abid MB, Bloomquist J, Chemaly R, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *The Lancet Haematology*. 2021;8.
2. Shah GL, DeWolf S, Lee YJ, Tamari R, Dahi PB, Lavery JA, et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. *J Clin Invest*. 2020;130(12):6656-67.
3. Valentini CG, Chiusolo P, Bianchi M, Metafani E, Orlando N, Giammarco S, et al. Coronavirus disease 2019 pandemic and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center reappraisal. *Cytherapy*. 2021;23(7):635-40.
4. Varma A, Kosuri S, Ustun C, Ibrahim U, Moreira J, Bishop MR, et al. COVID-19 infection in hematopoietic cell transplantation: age, time from transplant and steroids matter. *Leukemia*. 2020;34(10):2809-12.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Kan Grubu	Tanı	Nakil Rejimi	V/A	Post-Nakil Komplikasyonu	Covid PCR pozitifliği	Covid sonucu ap. durumu	Covid anı immünoyapımlı kullanımı	Favipiravir	Steroid	DMAH	Yatış
1	28	Erkek	0 Rh+	B-ALL	VP-16/Cy/TBI	E/E	GİB+KC GVHD	N/A	Ayız	2	Biontech	-	-	Ayaktan
2	49	Kadın	A Rh+	AML-M3	Bu-Cy	K/E	-	N/A	Ayız	-	-	-	-	Ayaktan
3	46	Erkek	B Rh+	AML-M4	Bu-Cy	E/E	-	N/A	Ayız	2	Biontech	-	-	Ayaktan
4	52	Erkek	0 Rh+	AML-M0	Bu-Cy	E/E	Cilt+KC GVHD	25	Ayız	-	-	-	-	Ayaktan
5	47	Erkek	B Rh+	B-ALL	Bu-Cy	E/E	-	N/A	Ayız	Ayız	-	-	-	Ayaktan
6	41	Kadın	A Rh+	AML-M5	Bu-Cy	K/E	Cilt GVHD	56	Ayız	Ayız	MMF	-	-	Ayaktan
7	47	Erkek	B Rh+	B-ALL	Bu-Cy	K/E	Bronşiolitis Obliterans	42	Ayız	3	Sinovac	-	-	Yatan
8	45	Kadın	A Rh+	AML-M4	Bu-Cy	E/E	-	18	Ayız	Ayız	-	-	-	Ayaktan
9	49	Kadın	B Rh+	AML-M2	Bu-Cy	K/E	-	11	Ayız	2	Biontech, 2 Sinovac	-	-	Yatan
10	58	Erkek	B Rh+	AML-M5	Bu-Cy	E/E	-	24	Ayız	Ayız	Siklosporin	-	-	Ayaktan

ALL: akut lenfositik lösemi, AML: akut miyeloid lösemi, Bu-Cy: busulfan-nitrofenol, VP-16/Cy/TBI: etoposid/cyclophosphamid/total body irradiation, GİB: gastrointestinal sistem, GVHD: graft versus host hastalığı, MMF: mikofenolat mofetil, N/A: saptanmayan, V/A: vericilce, E: erkek, K: kadın

■ Kronik Lösemi ve Diğer Miyeloproliferatif Bozukluklar

SS-36

Referans Numarası: 15

KLL HASTALARINDA SEKONDER HİPOGAMAGLOBULİNEMİ

Kemal Fidan¹, Serhat Çelik¹, Mustafa Baydar¹, Neslihan Mandacı Şanlı¹, Muzaffer Keçlik¹, Ali Ünal¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji

Giriş: Kronik Lenfositik Lösemi(KLL), periferik kan,kemik iliği ve lenfoid dokuda B hücrelerinin ilerleyici monoklonal mutlak lenfositozu ile karakterize lenfoproliferatif bir hastalıktır. Hipogamaglobulinemi, KLL hastalarında en sık görülen kronik immün bozukluk (prevalansı %20 -%70). KLL'de sekonder hipogamaglobulinemi(SHG); hem lösemnin kendisiyle ilgili immün yetmezlik (hümorale ve hücreli immün disfonksiyon) hem de KLL'ye özgü tedaviden kaynaklanan (kemoimmünoterapi dahil olmak üzere)kümülatif immüno-supresyon ile ilişkilidir.

Metod: 2010-2021 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniğinde KLL tanısıyla tedavi alan ve almayan(73'ü tedavi alan,35'i tedavi almayan)hastalar iki gruba ayrıldı. BCSH 2012 ve ESMO 2015 kriterlerine göre;lgG<500 g/L,tekrarlayan enfeksiyonları olan ve intravenöz immünglobulin(IVIG) verilen hastalar SHG olarak gruplandırıldı.Bu grup SHG olmayanlarla karşılaştırıldı.Tüm hasta grubunda tanı anındaki immünglobin G(IgG)düzeyleri ile son takipteki IgG düzeyleri not edildi.Tedavi alan grupta; tedavi öncesindeki IgG düzeyleriyle tedaviden sonraki IgG düzeyleri not edildi.IgG düzeylerinin SHG ile olan ilişkisi incelendi. Ayrıca gelişen enfeksiyonlar raporlandı ve bunun immünglobulin replasman tedavisiyle(IgRT) olan ilişkileri incelendi.

Sonuç: Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterildiği üzere;

1-IgRT tedavisi alanlarda enfeksiyon sayısı(n=12) IgRT almayanlara(n=25) göre istatistiksel olarak daha azdı(p=0,003).

2-SHG'li hastalarda tanı anındaki IgG düzeyi(mean:909),SHG'li olmayan gruba (mean:1125) göre daha düşüktü(p=0.031).

3- SHG'li hastalarda tedavi öncesi IgG düzeyi(median:750) SHG'li olmayan gruba(median:1000)göre daha düşüktü(p=0.001).

4-SHG'li hastalarda tedavi sonrası IgG düzeyi(median:452,5) SHG'li olmayan gruba(median:896)göre daha düşüktü(p<0.001).

5-SHG gelişen 18 hastadan 17'si(%94.4) kemo-kemoimmünoterapi alıyorken, SHG gelişmeyen 90 hastadan 56'si(%62) tedavi alıyordu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.006).

6-Klorambusil+prednizolon,Fludarabin+Siklofosfamid+Rituximab(FCR), Venetoklaks, İbrutinib tedavisi alanlarda SHG gelişimi istatistiksel olarak daha fazla gözlemlendi(p<0.05).

7-İbrutinib tedavisi,multivariate logistic regresyon analizinde SHG gelişimini öngörmeye bağımsız tek değişken olarak izlendi(p=0,002).

Tartışma: KLL'de immün sistem disregülasyonu, hastalığın erken evrelerinden itibaren başlar ve klinik takiple kötüleşir. KLL hastalarında en sık teşhis edilen immünolojik defektlerden biri hipogamaglobulinemidir.Shvidel L ve arkadaşları %11,Davey FR-Rozman C.ve arkadaşları ise %10-44 oranında KLL de tanı anında lg düşüklüğü saptamışlar(1,2,3). Dhalla F-Mauro FR. ve arkadaşları ise KLL tedavisi süresince %85'lere varan oranda hipogamaglobulinemi gözlemişlerdir(4,5).Bizim çalışmamızda ise bu oran %94.4'tü(Tablo 1). KLL tedavisinde kullanılan Anti-CD20 antikorları, BTK inhibitörleri, Fosfoinositidil-3 kinaz inhibitörleri,Bcl-2 inhibitörleri,alkilleyici ajanlar ve purin analogları gibi kemoterapik ajanlar SHG'ye neden olabilir(6).Çelik S.ve arkadaşlarının ibrutinib kullanan KLL hastalarında yaptıkları çalışmada;ibrutinib tedavisi boyunca ve tedavi sonrasında IgG düzeylerinin düştüğünü saptamışlar(7). Bizim çalışmamızda da tedavi alanlarda SHG gelişimi istatistiksel olarak daha fazlaydı. Ayrıca SHG gelişenlerde ibrutinib tedavisi tek bağımsız değişken olarak saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda SHG gelişen hastalarda tanı anı,tedavi öncesi ve tedavi sonrası IgG düzeylerinin düşük olduğu,IgRT sonrası hastalarda enfeksiyon sıklığının azaldığı ve verilen kemo-kemoimmünoterapilerin SHG'ye yol açtığı,yalnız bu tedaviler içinde İbrutinib'in SHG gelişimini öngörmeye tek bağımsız risk faktörü olduğunu gözlemledik.

Anahtar kelimeler: KLL, SHG, IgRT, IgG, IVIG

Kaynaklar

- 1.Shvidel L, Tadmor T, Braester A, Bairey O, Rahimi-Levene N, Herishanu Y, et al. Tanı anındaki serum immünglobulin düzeylerinin evre A kronik lenfositik lösemide prognostik önemi yok. *İsrail KLL Çalışma Grubundan 1113 vakanın incelenmesi*. *Avrupa hematoloji dergisi*. 2014;93(1):29-33.
- 2.Davey FR, Kurec AS, Tomar RH, Smith JR. Kronik lenfositik lösemide serum immünglobulinleri ve lenfosit alt grupları. *Amerikan klinik patoloji dergisi*. 1987;87(1):60-5.
- 3.Rozman C, Montserrat E, Viñolas N. B-kronik lenfositik lösemide serum immünglobulinleri. Doğal tarih ve prognostik önemi. *Kanser*. 1988;61(2):279-83.
- 5.Mauro FR, Morabito F, Vincelli ID, Petrucci L, Campanelli M, Salaroli A, et al. Hipogamaglobulineminin klinik önemi, klinik ve biyolojik değişkenler, evre A kronik lenfositik lösemili hastaların enfeksiyon riski ve sonuçları üzerine. *Lösemi araştırması*. 2017;57:65-71.
- 4.Dhalla F, Lucas M, Schuh A, Bhole M, Jain R, Patel SY, et al. Kronik lenfositik lösemide ikincil antikor eksikliği: Hastalar profilaktik replasman immünglobulin ile tedavi edilmeli mi? *Klinik immünoloji dergisi*. 2014;34(3):277-82.
- 6.Parikh SA, Leis JF, Chaffee KG, Call TG, Hanson CA, Ding W, et al. Yeni teşhis edilen kronik lenfositik lösemide hipogamaglobulinemi: doğal seyir, klinik ilişkiler ve sonuçlar. *Kanser*. 2015;121(17):2883-91.
- 7.Çelik, Serhat, et al.İbrutinib Tedavisi Alan Kronik Lenfositik Lösemili Hastalarda Sekonder Hipogamaglobulinemi.Hint Hematoloji ve Nan Transfüzyon Dergisi (2021): 1-8

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

	SHG gelişen KLL Hastaları (n=18)	SHG gelişmeyen KLL Hastaları (n=90)	p
Enfeksiyon sayısı	12	25	0.003
Tanı anındaki IgG düzeyi	909 ± 464	1125 ± 359	0.031
Tedavi öncesi IgG düzeyi	750 (330- 1360)	1000 (355 – 2390)	0.001
Tedavi sonrası IgG düzeyi	452.5(120-1220)	896 (285 – 1892)	<0.001
Tedavi alan	17, 94.4%	56, 62%	0.006
Klorambusil+prednizolon	8, 44.4%	16, 17.7%	0.003
FCR	6, 33.3%	9, 10%	0.02
Venetoklaks	3, 16.6%	1, 1.1%	0.014
İbrutinib	13, 72.2%	24, 26.6%	0.001

Tablo 2. KLL tedavisi ile ilişkili sekonder hipogamaglobulineminin lojistik regresyon analizi

	Univariate model			Multivariate model		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Klorambusil+prednizolon	0.27	0.001-0.79	0.017			
FCR	0.22	0.006-0.74	0.014			
Venetoklaks	0.056	0.005-0.58	0.015	0.08	0.007-1.004	0.05
İbrutinib	0.14	0.045-0.43	0.001	0.156	0.049-0.5	0.002

■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-37 Referans Numarası: 105

COVID-19 PANDEMİSİNDE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILANLARDA COVID-19 KORKUSU VE YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serhat Çelik¹, Zeynep Tuğba Güven¹, Funda İpekten¹, Muzaffer Keklik¹, Ali Ünal¹, Leylağül Kaynar¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı, Kayseri

Giriş: COVID-19 pandemisinin fiziksel sağlık üzerinde bir etkisi olduğu kadar zihinsel sağlık üzerinde de etkileri mevcuttur. COVID-19 pandemisi ile birlikte korku düzeyi artmakta ve korku, depresyon gibi birçok psikolojik hastalık tetiklenmektedir.

Bu çalışmada, COVID-19 pandemi döneminde hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) uygulanan hastalarda FCV-19S ile COVID-19 korku düzeyinin ve yaşam kalitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Bildiğimiz kadarıyla, bu, COVID-19 salgını sırasında HKHN hastalarında korku durumunu inceleyen ilk çalışmadır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışmaya pandemi döneminde HKHN uygulanan 64 hasta dahil edildi. COVID-19 korku durumu, COVID-19 Korku Ölçeği (FCV-19S) ile değerlendirildi. Yaşam kalitesi, Avrupa Yaşam Kalitesi Araştırma ve Tedavi Kurumu Temel Anketi (EORTC QLQ-C30) (versiyon 3) ile değerlendirildi.

Bulgular: Ortanca FCV-19S skoru 16.5 (12.0-22.0) idi. FCV-19S puanı kentte yaşayanlarda kırsalda yaşayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (19,0 (15,0-23,5) karşı 14,0 (9,0-22,0) (p=0,44). Genel sağlık puanı 59,64 ± 20,04. Korku düzeyi ile yaşam kalitesi arasındaki en güçlü ilişki duygusal

işlevde gözlemlendi (r=0.474, p <0.01). Ayrıca rol işlevi, bulantı-kusma, ağrı, iştahsızlık ve korku düzeyi arasında zayıf, anlamlı, pozitif bir ilişki olduğu gözlemlendi (sırasıyla, r = 0.347, 0.259, 0.253, 0.311 ve p <0.01, <0.05, <0.05, <0.05).

Tartışma: COVID-19 pandemisi panik atak, kaygı, korku, depresyon, stres ve uykusuzluk gibi birçok psikolojik sorunları tetikledi. Ayrıca korku, uyum bozukluğu ve depresyon gibi zihinsel sağlık sorunları geliştirme riskinin artmasına neden olabilir. COVID-19 pandemisi ve pandeminin doğası korku ve endişeye neden olmaktadır. Malignitesi olan hastalarda COVID-19'a bağlı ölüm oranı on kat daha fazladır. Bu nedenle bizim hasta grubumuzda korku oranı daha yüksek olabilir. Ahorsu ve ark. COVID-19 korku durumunu belirlemek için FCV-19S adlı basit, kısa ve geçerli bir anket aracı geliştirdi.

Çalışmamızda ortanca FCV-19S skoru 16.5 (12.0-22.0) idi. Ancak diğer çalışmalarda bu puan 16.79 ile 27.39 arasında görülmüştür. Çalışmamızda FCV-19S skoru diğer çalışmalara göre daha düşük olmasına rağmen bu sonuçlar yine de hastalarımızda korku varlığına işaret etmektedir. Çalışma popülasyonu ve süresi farklı olduğu için diğer çalışmalara karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Bu çalışmalarda sadece biri onkolojik hastaları içermektedir. Çoğu onkolojik hasta, kanseri ana tehdit olarak algılar ve COVID-19 pandemisini gerçek yaşam tehdidi olarak görmez. Hastalarımızda nüks korkusu COVID-19 korkusundan daha fazla olabilir. Ayrıca, Holland ve ark. kanser tedavisi gören hastaların nükten korktuklarında önemli fiziksel ve duygusal zorluklar ve kaygı yaşadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda FCV-19S ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki değerlendirildi. En fazla ilişki duygusal işlev (Dİ) de gözlemlendi. Dİ, gergin, sinirli, depresif ve endişeli hissetmekle ilgili dört sorudan oluşur. COVID-19 pandemisinde sürekli hissedilen korku ve kaygının depresyon gibi ruhsal bozukluklara yol açabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda bir diğer anlamlı farklılık rol fonksiyonunda gözlemlendi. RF, iş yapmayı veya günlük aktiviteleri ve hobileri sürdürmeyi engelleyen bir engel olup olmadığını soran iki sorudan oluşmaktadır. RF, COVID-19 pandemisinin neden olduğu sosyal kısıtlamalardan ve sokağa çıkma kısıtlamalarından etkilenir. Daha zayıf olmasına rağmen, korku puanı ile bulantı-kusma, ağrı ve iştahsızlık arasında pozitif bir ilişki gözlemlendi. Bu durum, COVID-19 pandemisinde korkunun semptom skalasını etkileyeceğini göstermektedir.

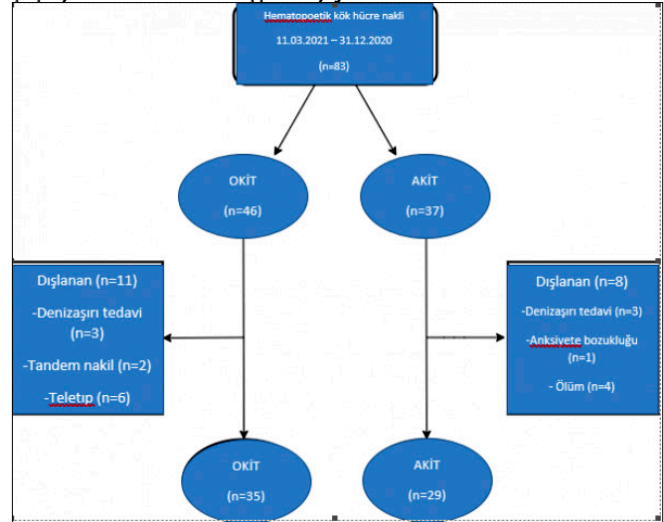
Sonuç: FCV-19S, HSCT hastaları gibi hassas hasta gruplarında COVID-19 korku düzeyini belirlemek ve onları gerekli psiko-onkolojik desteğe yönlendirmek için kullanılabilir kısa, güvenli ve geçerli bir araçtır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, FCV-19S, hematopoietik kök hücre nakli, yaşam kalitesi

Kaynaklar

COVID-19, FCV-19S, hematopoietik kök hücre nakli, SARS-CoV-2, yaşam kalitesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların akış şeması diyagramı



Tablo 1. Çalışma grubundaki COVID-19 Korku Ölçeği Değerleri

Değişken	Fear of COVID-19 Scale	U	p
Yaş			
≤ 46 (n = 33)	17.0(13.0-22.5)	443.000	0.357
> 46 (n = 31)	16.0(9.0-21.0)		
Cinsiyet		380.500	0.309
Kadın (n = 21)	18.0(14.0-24.0)		
Erkek (n = 43)	16.0(12.0-21.0)		
Tanı		4.081	0.538
AML (n = 12)	19.0(15.3-23.0)		
ALL (n = 8)	18.5(13.0-24.3)		
M/M (n = 23)	16.0(9.0-21.0)		
HL (n = 5)	14.0(12.5-18.5)		
NHL (n = 9)	15.0(11.5-23.5)		
Diğer (n = 7)	16.0(9.0-22.0)		
HKHN		441.500	0.373
OKİT (n = 35)	16.0(9.0-21.0)		
AKİT (n = 29)	17.0(13.5-22.5)		
Eğitim durumu		4.303	0.231
İlkokul (n = 21)	14.0(9.0-18.0)		
Ortaokul (n = 8)	20.5(8.3-26.5)		
Lise (n = 21)	18.0(13.5-22.5)		
Üniversite (n = 12)	18.5(15.3-21.0)		
Evlilik durumu		235.000	0.517
Bekar (n = 10)	18.5(16.3-21.3)		
Evlü (n = 54)	16.0(12.0-22.3)		
Çocuk sahibi olma		263.000	0.611
Hayır (n = 11)	18.0(15.0-21.0)		
Evet (n = 53)	16.0(12.0-22.5)		
COVID-19 geçirme		161.000	0.422
Hayır (n = 57)	17.0(12.5-22.0)		
Evet (n = 7)	15.0(7.0-24.0)		
Ailede herhangi birinde COVID-19 öyküsü		437.500	0.841
Hayır (n = 43)	16.0(12.0-22.0)		
Evet (n = 21)	18.0(12.0-22.0)		
Hastaneye girme konusunda endişe		224.500	<0.001
Hayır (n = 25)	9.0(8.0-19.5)		
Evet (n = 39)	19.0(15.0-23.0)		
İkametgah yeri		361.500	0.044
Kırsal alan (n = 31)	14.0(9.0-22.0)		
Şehir (n = 33)	19.0(15.0-23.5)		

Tablo 2. COVID-19 Korku Ölçeği (FCV-19S) Üzerine yapılan Çalışmalar

Çalışma	Ülke	Katılımcı sayısı	Yaş	FCV-19S skoru
Sigorski et al. (20)	Polonya	306	63 (25-87)	18,5 ± 7,44
Kaya et al. (21)	Türkiye	1012	28,3 ± 8,7	19,1 ± 6,3
Reznik et al. (10)	Rusya ve Belarus	580	34,8 ± 13	17,22 (7-32)
Matrinez-Lorca et al. (11)	İspanya	606	21,59 ± 3,04	16,79 ± 6,04
Soraciet al. (12)	İtalya	249	34,5 ± 12,21	16,86 ± 6,06
Ahorsu et al. (7)	İran	717	31,25 ± 12,68	27,39 ± 6,39
Sakib et al. (22)	Bangladeş	8550	26,53 ± 9,09	21,38 ± 7,87
Bakioğlu et al. (23)	Türkiye	960	-	19,44 ± 6,07

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-39

Referans Numarası: 44

SARKOPENİNİN KÖK HÜCRE NAKİL BAŞARISINA ETKİSİ

Elçin Erdoğan Yücel¹, İnci Alacacıoğlu¹, Aylin Fatma Karataş¹, Boran Yavuz¹, Merve Kakçı¹, Ömer Şeker¹, Güner Hayri Özsan¹, Fatih Demirkan¹¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Hematoloji Bd

Amaç: The European Working Group for Sarcopenia (EWGSOP) 2018 kılavuzunda sarkopeni düşük kas kütlesiyle birlikte düşük kas gücü ve/veya düşük fiziksel performans olarak tanımlanmış olup solid tümörlerde yaygın olarak çalışılmıştır. Fakat hematolojik malignitelerdeki ve transplantasyon olgularındaki varlığı ve prognostik önemi yeteri kadar net değildir. Bu çalışmada kök hücre nakli olan hastalarda sarkopeni varlığı ve nakil başarısı üzerine etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

Materyal-Metod: Mayıs 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında nakil olan, dahil edilme kriterlerini karşılayan 24 hasta çalışmaya alındı. Dahil edilme kriterleri gönüllü olur formunu imzalamış olmak, ≥18 yaş olmak, otolog ya da allojenik kök hücre nakli yapılmış olmak, dışlama kriterleri olarak ise <18 yaş olmak, sekonder non-hematolojik malignitesi olmak, nöropati ya da paralizi bulgularına sahip olmak, kronik karaciğer hastalığı, GFR<60 ml/dk, konjestif kalp yetmezliği bulunmak olarak belirlendi.

Vücut kitle indeksine göre < 20.0 kg/m² olan hastalar zayıf; 20.0 - 24.9 kg/m² olan hastalar normal kilolu; 25.0 - 29.9 kg/m² olan hastalar kilolu; > 30 kg/m² olan hastalar ise obez kabul edildi.

Düşük kas kütlesi Biyoelektrik İmpedans Analiz (BİA) yöntemi ile değerlendirildi. BİA yöntemi ile vücut bileşiminin ölçümünde, TANİTA-SC-240MA cihazı kullanıldı.

BİA ile iskelet kas kütlesi indeksi (SMI) erkeklerde ≤10,76 kg/m², kadınlarda ≤ 6,76 kg/m² ise düşük kas kütle indeksi olarak kabul edildi.

Düşük kas gücü handgrip dinamometresi (TAKE1 5401 Hand Dynamometer, 100 kg) kullanılarak değerlendirildi. Bu cihaz ile 3 ölçüm yapılarak, pik değer ve 3 ölçümün ortalaması alındı. Kas gücü erkekte <30 kg, kadında <20 kg ise düşük kas gücü olarak kabul edildi.

Reinfüzyon protokolü başlamadan 1 aylık süre içinde, reinfüzyondan 3 ve 6 ay sonra hastalar biyoelektrik impedans analizi (BİA), hand grip testi, otur-kalk testi ile değerlendirildi. Nakil öncesi sarkopeni varlığına göre hastaların engraftman günü, bakteriyemi varlığı, trombosit replasman ihtiyacı ve nakil sonrası hastanede kalış süreleri ve 100.gün mortaliteleri analiz edildi.

Bulgular: 24 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 48 (23-67) idi ve 16 hasta (%66) kadın idi. 3 hasta (%12.5) 65 yaş ve üzerindedir. 2 hasta daha önce otolog nakil olup nüks nedeniyle allojenik nakil için yatırılmıştı. Tüm hastalar arasında VKİ'ne göre 5 hasta (% 20,8) obez, 5 hasta (%20,8) kilolu, 9 hasta (% 37,5) normal, 5 hasta (%20,8) zayıf idi. Nakil öncesi değerlendirmelere göre 4 hasta (%16,6) sarkopenik saptandı. Bu hastaların yaş, kas gücü, SMI ve VKİ değerleri tablo1'de gösterilmiştir. Sarkopenik olan 4 hastanın VKİ'ne göre 3'ü zayıf, 1'i obez idi.

Sarkopenisi olan hastalarda kas gücü ve SMI anlamlı düşük idi (sırasıyla p: 0.035; p:0.01) (Tablo 2). Sarkopeni varlığı ile cinsiyet, yaş, VKİ, tanı, nötrofil ve trombosit engraftman günü arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Sarkopeni olan olguların hastanede kalış süreleri daha uzun görünmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (25±19 (3-49) x (23,5±10,3 (14-55), p=0.83) (Tablo 2). Nakil öncesi sarkopenisi olan hastalarda parenteral nutrisyon ihtiyacı daha sıkı. 100.gün mortaliteleri açısından değerlendirildiğinde sarkopeni saptanan 4 olgunun 2'si kaybedilmişti.

Sonuç: Sarkopeni allojenik kök hücre nakil hastalarında daha sık görülmektedir. Ancak allojenik kök hücre nakil hasta sayısı düşük olduğu için sarkopeninin nakil başarısı üzerine etkisi net değerlendirilememiştir. Sarkopeni olan olguların nakil sonrası izleminde parenteral nutrisyon ihtiyacı daha fazladır.

Anahtar kelimeler: Sarkopeni, kök hücre nakli

	Sarkopenisi olan N=4	Sarkopenisi olmayan N=20	p değeri
Yaş	54±8 (43-61)	47,3±13,6 (23-67)	0,36
Kas gücü (kg)	14±5,2 (8-20)	23±7,5 (10-41)	0,035
Vücut ağırlığı (kg)	64,2±22,6 (52-98)	70,5±13,5 (46,9-102)	0,44
SMI (kg/m ²)	6,07±0,68 (5,1-6,6)	16,7±2,2 (12,3-22,2)	0,01
VKİ (kg/m ²)	24,2±9,3 (19,3-38,3)	25,1±4,7 (19,1-35)	0,76

Değişkenler	Toplam	Sarkopeni var N=4 (%16,6)	Sarkopeni yok N=20 (%83,4)	p değeri
Cins,yet				0,12
Erkek	8 (%33,3)	0	8 (%100)	
Kadın	16 (%66,7)	4 (%25)	12 (%75)	
Nakil Tipi				0,027
Allojenik Nakil	7 (%29,2)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	
Otolog Nakil	17 (%70,8)	1 (%5,9)	16 (%94,1)	
Tanı				0,35
Akut Myeloid Lösemi	2 (%8)	1 (%50)	1 (%50)	
Akut Lenfoblastik Lösemi	3 (%12,5)	1 (%33,3)	2 (%66,7)	
Multiple Myelom	9 (%37,5)	2 (%22,2)	7 (%77,8)	
NonHodgkin Lenfoma	7 (%29,2)	0	7 (%100)	
Hodgkin Lenfoma	3 (%12,5)	0	3 (%100)	
Nötrofil engraftman günü	14±5	15,3±4,04 (11-19)	13,7±6,05 (9-35)	0,67
Trombosit engraftman günü	17±7	16,6±7,2 (12-25)	17,2±8,3 (11-48)	0,94
Bakteriyemi varlığı				0,69
Bakteriyemi var	16	3 (%18,8)	13 (%81,2)	
Bakteriyemi yok	8	1 (%12,5)	7 (%87,5)	
Hastanede kalış süresi	23,8±11,8 (3-55)	25±19 (3-49)	23,5±10,3 (14-55)	0,83
Beslenme Şekli				0,013
Oral Beslenme	21 (%87,5)	2 (%9,5)	19 (%90,5)	
Parenteral+Enteral beslenme	3 (%12,5)	2 (%66,7)	1 (%33,3)	

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-40 Referans Numarası: 21

NAKİL HAZIRLIK PROTOKOL YOĞUNLUĞUNUN BELİRLEMESİ: TEK MERKEZ GERÇEK YAŞAM VERİLERİ

Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçiler¹, Ali Zahit Bolaman¹, İrfan Yavaşoğlu¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Allojenik hematopoietik kök hücre naklinde (AHKHN) kullanılan nakil öncesi hazırlık rejimi; erken morbidite, nüks olmaksızın mortalite ve uzun süreli hastalık kontrolünde önemlidir. AKİT'de hazırlık rejimlerini standart hale getirmek zordur. Bu anlamda son zamanlarda geliştirilen 'nakil hazırlık yoğunluğu (TCI) skoru' kavramı önem kazanmıştır [1].

Method: 2014-2020 yılları arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Anabilim Dalı'nda AKİT uygulanan 83 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tanılarına ve verici uyumuna bakılmaksızın tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Nakil hazırlık rejimi yoğunluğunu hesaplamak için Alexandros Spyridonidis ve arkadaşları tarafından geliştirilen TCI skorlaması kullanıldı[1]. SPSS Statistics 21 kullanılarak veriler analiz edildi.

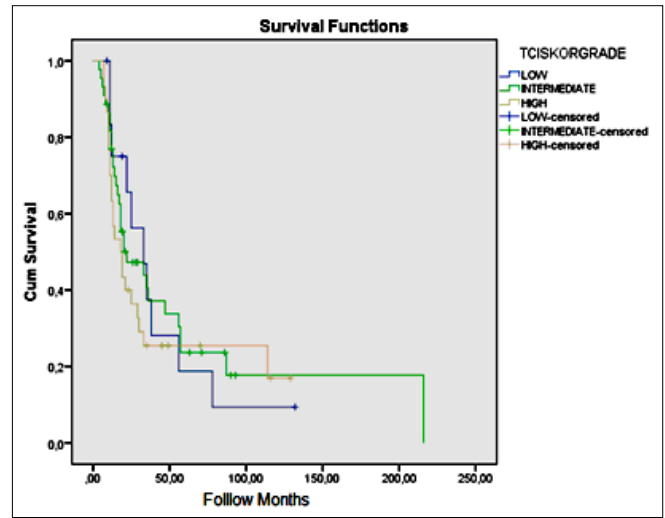
Bulgular: Hazırlık rejimlerinin TCI skor grubuna göre dağılımı şu şekildedir: 13 hastada düşük, 44 hastada orta ve 30 hastada yüksek TCI skoru vardı. Yaş ortalaması sırasıyla düşük grupta 42±3, orta grupta 48±2 ve yüksek grupta ise 36±2 idi. Kaplan-Meier yöntemi ile yapılan sağkalım analizinde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Şekil 1). TCI skorlarına göre sağkalım süreleri; skor düşük olanlarda ortalama 42.1 ± 10.5 ay, orta olanlarda 61,3 ± 13.7 ay ve yüksek olanlarda ise 43.2 ± 8.9 ay idi.

Tartışma: Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, orta TCI skoru olanlarda yaş ortalaması daha yüksek olmasına rağmen, daha uzun yaşam beklentisi azaltılmış yoğunluklu rejimlere olan ilgiyi artırabilir. Günlük pratiğimizde TCI skoru kullanımının artırılması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, nakil öncesi hazırlık rejimi

Kaynaklar

1. A. Spyridonidis, M. Labopin, B.N. Savani, et al. Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. Bone Marrow Transplant, 55 (2020), pp. 1114-1125



Şekil 1. TCI skoruna göre Kaplan-Meier Sağkalım Analizi

■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-41 Referans Numarası: 52

DONDURULARAK SAKLANAN YA DA DİREKT NAKİL EDİLEN HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serpil Yanbakan¹, Pınar A. Oktar¹, Filiz Özel¹, Harika Okutan¹, Serpil Taşdelen¹, Zafer Gökgöz¹, Üstün Ezer¹, Türkan Patroğlu¹, Ahmet Emin Kürekçi¹

¹Lösante Çocuk Ve Yetişkin Hastanesi Çocuk Ve Yetişkin Hematoloji/onkoloji Ve Kit Merkezi

Giriş: Periferik kan veya kemik iliğinden elde edilen hematopoietik kök hücrelerin (HKH) mikrobiyolojik kontaminasyon olmadan yüksek canlılık ve yeterli sayıda CD34+ hücre ile infüzyonu başarılı bir nakil için gereklidir. Kriyoprezervasyon ve uzun süreli depolamadan sonra maksimum sayıda canlı ve fonksiyonel kök hücrenin geri kazanılması kritik öneme sahiptir. Çalışmada merkezimizde toplanan ve dış kaynaklı dondurulan/direkt nakil edilen HKH ürünlerine ait nakil oranlarımızın değerlendirilmesi, canlılık ve hücre sayılarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Merkezimizde 2016-2022 yılları arasında HKH ürünlerinde canlılık ve hücre sayısı kayıtları retrospektif olarak incelendi. 2016-2022 yılları arasında 0-12 yaş çocuk (n=113) ve 18 yaş üstü yetişkin (n=4) alıcılar için toplanan/gelen periferik (PKH) ve kemik iliği (Kİ) kaynaklı kök hücre ürünlerinden otolog (n=17) ve allogeneik (n=100) kaynaklı toplam 117 adet nakil gerçekleştirilmiştir. Direkt ya da dondurma-saklama sonrası yapılan nakillere ait oranlar, canlılık ve hücre sayıları (akım sitometri ISHAGE protokolü, CD45⁺ CD34⁺ 7AAD⁻) değerlendirilmiştir.

Bulgular: Nakil edilen ürünlerin %43,2'si merkezimizde toplanan ve %56,7'si TÜRKÖK/TRAN kaynaklı ürünlerden oluşmaktadır. Ototog ve allogeneik PKH nakil yüzdemiz %20; %80; allogeneik KI kaynaklı kök hücre nakil yüzdemiz %34,1 olarak belirlenmiştir. Gelen/toplanan ürünlerin %64,9'u saklama sonrası nakil edilmiş, %35'i saklama yapılmadan direkt nakil edilmiştir. Dondurularak saklanan ürünlerden yapılan nakil ortalaması PKH için %93,4; KI için %6,5 olarak belirlenmiştir. Her iki yaş grubunda dondurularak saklanan otolog ve allogeneik PKH'nin ortalama 3 ay sonrası eritme sonrası canlılık geri kazanımı %81,6'dır. Her iki yaş grubunda otolog PKH'nin ortalama 11,2 ay sonrası eritme sonrası canlılık geri kazanımı %87,8'dir. Eritme sonrası ya da toplanan/gelen üründen nakil edilen PKH ve KI ürününe ait ortalama canlılık %92,7 ve 82,4 olarak belirlenmiştir. Nakil edilen hücre oranları ve eritme sonrası canlılık geri kazanımı Tablo 1 ile özetlenmiştir. Yapılan 77 adet ortalama 179,3 ml PKH ürün naklinde ortalama 34,9 kg ile nakil yapılan CD34 hücre/kg sayısı $5,36 \times 10^6$ hücre/kg. Yapılan 40 adet ortalama 692,6 ml KI naklinde ortalama 35,1 kg ile nakil yapılan CD34 hücre/kg sayısı $3,71 \times 10^6$ hücre/kg olarak belirlenmiştir. Kök hücre işleme ünitesine ait partikül ölçüm sonuçlarına göre (Tablo 2) maksimum hava kalitesi kriterlerine uyum göstermekte ve tüm çalışmalar ISO 14644-1 Sınıf 5/A-B sınıf düzeyinde gerçekleştirilmektedir.

Tartışma Sonuç: Ototog ve allogeneik nakiller için toplanması hedeflenen kök hücre sayısı $>2 \times 10^6$, $>5 \times 10^6$ CD34+hücre/kg vücut ağırlığıdır. Nakil edilen otolog ve allogeneik PKH grubunda KI grubuna kıyasla hedeflenen hücre sayısına ulaşıldığı ve daha fazla CD34+hücre/kg toplandığı gözlemlenmiştir. Hücre işleme ünitemizin hava kalite standartları ISO 14644-1 tarafından önerilen sınırlar dâhilindedir. Nakil öncesi ya da sonrası alınan kök hücre örneklerinde otomatik sistem (Bact/Alert) ile yapılan değerlendirme sonucunda mikrobiyal kontaminasyon gözlemlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: Hematopoietik kök hücre nakli, canlılık, CD34+ hücre sayısı

	PKH	KI
TNC hücre/kg $\times 10^8$	7,6	5,07
MNC hücre/kg $\times 10^8$	4,9	1,06
CD34 hücre/kg $\times 10^6$	5,3	3,71
WBC/ μ l	172	26,2
Canlılık (%)	92,7	82,4
Nakil edilen kök hücre hacmi (ml)	179,3	692,6
Alıcı kg	34,4	35,1
Canlılık gerikazanımı (%)	81,6	82,4

Değişken	Hava Kilit Koridoru (6 m ²)	Kalite Kontrol Odası (15 m ²)	Hücre İşleme Odası (50 m ²)	Dondurma ve Saklama Odası (25 m ²)
Hava değişimi (... kez/saat)	≥ 10	≥ 10	15	15
Filtrasyon (%)	%99,97	%99,97	%99,97	%99,97
Resirkülasyon	+	+	+	+
HEPA Filtre	+	+	+	+
HEPA ortalama hava akış hızı (m/s)	0,45 m/s \pm %20	0,45 m/s \pm %20	0,45 m/s \pm %20	0,45 m/s \pm %20
Partikül ölçümü P/m ³ hava (Particules plus handheld 8306 cihaz)	<35200 5473,8	<3520 1483,2	<3520 927	<3520 1883,4
ISO 14644-1 Sınıf 6/ (Partikül büyüklüğü 0,5 μ m)	ISO Sınıf 6/ B sınıf	ISO Sınıf 5/B sınıf	ISO Sınıf 5/A-B sınıf	ISO Sınıf 5/B sınıf

■ Akut Lösemi

SS-42

Referans Numarası: 141

AKUT MYELOİD LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA ALLOJENEİK NAKİL SONRASI PROFLAKTİK AZASİTİDİN VE DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU DENEYİMİ

Ebru Yılmaz¹, Alper Özcan¹, Ekrem Ünal¹, Musa Karakükcü¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bölümü Ve Kit Merkezi, Kayseri, Türkiye

Amaç: Yüksek risk grubu akut miyeloid lösemi (AML) tanılı çocuk hastalarda allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) en önemli tedavi seçeneği olmasına rağmen, nakil sonrası nüks morbidite ve mortalitenin birincil nedeni olmaya devam etmektedir. Nakil sonrası nüks olan hastalarda sonuçlar genellikle kötü olduğundan nüksü önlemek için yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, akut miyeloid lösemi tanısıyla nakil yapılan ve proflaktik azasitidin ile donör lenfosit infüzyonu (DLI) uygulanan pediatrik olgu deneyimi paylaşılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi'nde 2020-2021 yılları arasında HKHN yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların nakil yaşı, kök hücre kaynağı, platelet ve nötrofil engraftmanı, uygulanan azasitidin sayısı, DLI sayı ve hücre içeriği, gelişen yan etkiler ve sağkalım verilerine ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmamıza nakil sonrası azasitidin ve DLI alan 7 AML hastası (4 erkek, 3 kız) dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları sırasıyla 9.6 ± 4.8 yıl idi. Hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 1'de verilmiştir. Hastalara hazırlama rejimini takiben ortalama $6.07 \pm 1.3 \times 10^6$ /kg CD34(+) kök hücre infüze edildi. Ortalama engraftman günleri sırasıyla miyeloid ve platelet için $+19 (\pm 3.8)$ ve $+23 (\pm 12)$ günler idi. Naklin 2. ayında $36 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ dozunda, 5 gün süre ile, ayda bir kez olacak şekilde azasitidin ile proflaksi başlandı. Azasitidin kürleri arasında akraba dışı nakillerde ilk dozu 1×10^5 /kg ve kardeş nakillerde 1×10^6 /kg CD3(+) lenfosit içerecek şekilde başlayıp artırılan dozlarda DLI gerçekleştirildi. Hastaların azasitidin ve DLI sayıları nakil öncesi graft versus host hastalığı (GVHH), nakil sonrası GVHH ve karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk durumuna göre belirlendi. Tedavi hedefi olarak hastalarda 6 kür azasitidin ve DLI planlandı. Bir hastamızda DLI takiben evre I karaciğer GVHH gelişti (GVHH oranı, %14.3). İki hastamızda azasitidin ilişkili geri dönüşümlü trombositopeni ortaya çıktı. Nakil sonrası izlem süresi 9.4 ± 3.2 ay olan hastaların birinde ise 3 kür azasitidin ve iki kez DLI'yı takiben relaps gözlemlendi (Relaps oranı, %14.3). Bu nedenle hastaya FLA-GO (Fludarabin, sitozin arabinozid C, gempitabin-ozogamisin) protokolünü takiben 2. HKHN planlandı. Toplamda medyan 9 aylık dönemde lösemisiz sağkalım %85.7 ve genel sağkalım ise %100 bulundu. Hastaların poliklinik takiplerine devam edilmektedir.

Sonuç: Yüksek riskli AML için preemtif veya profilaktik tedavi transplantasyon sonrası yüksek relaps oranını azaltmak için önemli bir seçenek olabilir. Bu amaçla klinik etkinlik ve yan etki profili düşük olan hipometile edici ajanlar kullanılabilir. Ek olarak yapılan çalışmalar, HKHN sonrası DLI kullanımının GVHH riskini çok fazla artırmadan relaps riskini azalttığını göstermiştir (1, 2). Çalışmamız pediatrik vakalarda Türkiye'deki ilk deneyimlerden biri olmakla birlikte daha geniş serilerin olduğu çalışmalarla sonuçlar desteklenmelidir.

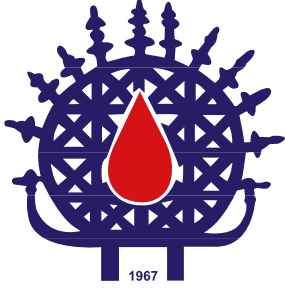
Anahtar kelimeler: Kök hücre nakli, akut miyeloid lösemi, azasitidin, donör lenfosit infüzyonu

Kaynaklar

- Huschart E, Miller H, Salzberg D, Campbell C, Beebe K, Schwalbach C, Magee K, Adams RH, Ngwube A. Azacitidine and prophylactic donor lymphocyte infusions after hematopoietic stem cell transplantation for pediatric high-risk acute myeloid leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2021 Mar;38(2):154-160.
- Guillaume T, Malard F, Magro L, Labopin M, Tabrizi R, Borel C, Chevallier P, Vigouroux S, Peterlin P, Garnier A, Rubio MT, Huynh A, Milpied N, Moreau P, Gaugler B, Yakoub-Agha I, Mohty M. Prospective phase II study of prophylactic low-dose azacitidine and donor lymphocyte infusions following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Nov;54(11):1815-1826.

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

Özellik	1	2	3	4	5	6	7
Cinsiyet	Erkek	Kız	Erkek	Erkek	Kız	Erkek	Kız
Genetik	Normal	RTEL, DDX4, NRAS	Monozomi 7	Normal	MDS'ye sekonder AML	Normal	AML M7, genetik anomali saptanmadı
Nakil yaşı(yılı)	8.8	9.3	5.5	14.7	13.5	14	1.7
Nakil öncesi remisyon durumu	CR1	Remisyonunda değil(%10 blast)	CR1	CR1	CR1	CR2	CR1
Donör tipi	MUD	MUD	MUD	MUD	MSD	MSD	MUD
Hazırlama rejimi	Bu/Siklo	TEC/RIC	Bu/Siklo	Bu/Siklo	Bu/Siklo	TBI/Eto/Siklo	Bu/Siklo
Uygulanan azasitidin sayısı	2	3	3	4	4	6	3
Uygulanan DLİ sayısı	1	3	2	3	6	2	2
DLİ öncesi GVHH durumu	Çilt	Yok	GIS-Karaciğer	Çilt	Yok	Yok	Yok
DLİ sonrası GVHH durumu	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Karaciğer	Yok
Nakil sonrası takip süresi(ay)	6.4	7	7.2	8.7	11.7	15.4	6
Nakil sonrası hastalık durumu	Tam remisyon	Tam remisyon	Tam remisyon	Tam remisyon	Tam remisyon	Tam remisyon	Nüks (6. ayda)
Son durum	Sağ	Sağ	Sağ	Sağ	Sağ	Sağ	Sağ (ikinci nakil planlandı)



Poster Bildiriler

■ Lenfoma

P-01

Referans Numarası: 16

DİRENÇLİ YAYGIN NON-HODGKİN LENFOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNE BAŞARILI KÖPRÜ OLARAK İBRUTİNİB-GEMİTABİN-VİNORELBİN

Mürüvvet Seda Aydın¹, Mehmet Sezgin Pepler¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş¹, Gülsüm Özet¹

¹Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Yaygın non-Hodgkin lenfomada hastaların yaklaşık %30-40'ı ilk tedaviye yanıtızsız ya da daha sonra nüksle başvurur. Bu hastaların da %50 kadarı kurtarma rejimlerine yanıtızsız olması nedeniyle olog kök hücre nakline uygun değildir. Üstelik germinal merkez dışı fenotipin de kötü seyirli olduğu bilinmektedir. Böyle hastalar için yeni nesil ajanların kullanıldığı klinik çalışmalara hastaların yönlendirilmesi önerilmektedir. İbrutinib, bu yeni nesil ajanlardan biridir [1, 2].

Vaka: Bilinen ek hastalığı olmayan otuz-dokuz yaşında erkek hasta, dış merkezde evre 4A, germinal merkez dışı (BCL2 +, BCL6 +, Ki-67 %100) yaygın non-Hodgkin lenfoma tanısı aldı. Tanıda uluslararası prognostik indeks skoruna göre orta riskli idi. Hastaya 6 kür R-CHOP kemoterapisi bitiminde metabolik progresyon olması üzerine, 2 kür R-DHAP kurtarma rejimi uygulanmıştı. Ancak bu tedavinin de bitiminde hastalık ilerlemesi saptanması üzerine hastada yeniden biyopsi ile yaygın non-Hodgkin lenfoma (MUM1+, BCL6 kısmi+, Ki-67 %90) tanısı tekrar teyit edilmiş; tedavi ve kök hücre nakli amacıyla kliniğimize yönlendirilmişti. Lomber ponsiyonunda tutulum saptanmayan hastaya intratekal profilaksiler ile beraber doz ayarlı R-EPOCH rejimi başlandı. Tedavi seyrinde lenf nodu boyutlarında gerileme izlenmedi. Bunun üzerine ibrutinib 560 mg/gün dozunda devamlı olarak, gemcitabin (1000 mg /m²/gün, 1 ve 15. günler) ve vinorelbin (25 mg/m²/gün, 1 ve 15. günler) ile kombine olarak uygulandı. İkinci kür çıkında yeterli kök hücre toplanan hastada üçüncü kür sonrasında metabolik tam yanıt izlendi. Hastaya BEAM hazırlama rejimi ile olog kök hücre nakli sorunsuz bir şekilde gerçekleştirildi. İbrutinib, hazırlama rejiminden hemen önce kesildi. Hastada 12. günde nötrofil ve 16. günde trombosit engraftmanı oldu. Hasta naklin ikinci ayında remisyonunda izlenmektedir.

Tartışma ve Sonuç: İbrutinibin relaps/refrakter yaygın non-Hodgkin lenfomada tek ajan kullanımının özellikle germinal merkez dışı fenotipteki etkinliği (%37 toplam yanıt) daha önce gösterilmiştir [3]. Takiben ibrutinib-bendamustin-rituksimab kombinasyonu çalışması umut vadecidir olmuş iken [4], rituksimab-gemcitabin-dekzametazon-sisplatin kombinasyonunda ise beklenen fayda görülmemiştir [5]. İbrutinib, rituksimab ve lenalidomidle beraber germinal merkez dışı non-Hodgkin lenfomada, %55 toplam ve %35 tam yanıt göstermiştir [6]. Bizim hastamızda; daha önce hiç gemcitabin ve vinorelbin tüketmemiş olması ve bu rejimin toksisite profili açısından güvenilir olması sebebi ile [7] ibrutinible kombinasyonunu tercih ettik. Bu rejimin vakamızda olduğu gibi gerçekten etkili ve güvenilir olduğunu gösteren klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Gemcitabin, İbrutinib, Yaygın non-Hodgkin lenfoma

Kaynaklar

1. Skrabek, P., et al., Emerging therapies for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Curr Oncol*, 2019. 26(4): p. 253-265.
2. Hou, K., et al., Efficacy and safety of ibrutinib in diffuse large B-cell lymphoma: A single-arm meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020. 152: p. 103010.
3. Wilson, W.H., et al., Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*, 2015. 21(8): p. 922-6.
4. Kedmi, M., et al., Ibrutinib, Bendamustine, Rituximab Combination for Relapsed and Refractory Aggressive B Cell Lymphoma — Interim Analysis of Phase II Clinical Trial. *Blood*, 2018. 132: p. 4186-4186.
5. Kuruvilla, J., et al., Canadian Cancer Trials Group (Cctg) Ly.17: A Randomized Phase II Study Evaluating Novel Salvage Therapy Pre-Autologous Stem Cell Transplant (Asct) In Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (Rr-Dlbc) - Outcome Of Ibrutinib + R-Gdp. *Hematological Oncology*, 2017. 35(S2): p. 88-88.
6. Ramchandren, R., et al., The iR2 Regimen(Ibrutinib, Lenalidomide, and Rituximab) Is Active with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Non-Germinal Center-like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*, 2018. 132(Supplement 1): p. 402-402.
7. Müller-Beissenhertz, H., et al., Gemcitabine, vinorelbine and prednisone for refractory or relapsed aggressive lymphoma, results of a phase II single center study. *Ann Hematol*, 2005. 84(12): p. 796-801.

■ Pediatrik Konular

P-02

Referans Numarası: 101

PEDİATRİK ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE TREOSULFAN BAZLI HAZIRLIK REJİMLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hatice İlgen Şaşmaz^{1,2}, Ali Bülent Antmen¹, Barbaros Şahin Karagün¹, Utku Aygüneş¹, Duygu Türksoy¹, Işın Küçükçedere¹

¹Acıbadem Adana Hastanesi

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Miyeloablative ve immünosupresif etkilere sahip bifonksiyonel bir alkileyici ajan olan treosulfan, malign ve malign olmayan hasta çocuklarda HKHN için ana hazırlayıcı ajanlardan biri olarak giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Treosulfanın yan etkileri busulfan ile kıyaslandığında kabul edilebilir ölçüdedir. Çocuklarda allojenik HKHN için treosulfan kullanan az sayıda literatür bulunmaktadır. Bu çalışmada merkezimizde hazırlık rejiminde treosulfan kullanılan hastalarımız ile ilgili deneyimlerimizi bildirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Acıbadem Adana Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde 2013-2021 yılları arasında 460 allojenik hematopoetik hücre nakli gerçekleştirildi. Kırkdokuz vakada, treosulfan allojeneik HKHN de hazırlık rejiminde kullanıldı. Tıbbi kayıtlar ve tedavi yöntemleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmaya, yaşları 9 ay ile 17 yıl arasında değişen, ortalama 8.12 yıl olan ve hazırlık rejiminde treosulfan kullanılan 49 hasta dahil edildi. Hastaların 25'i erkek, 24'ü kızdı. Yirmialtı hasta talasemi majör, 8 hasta orak hücreli anemi, 8 hasta immün yetmezlik, dört hasta konjenital hemofagositik lenfositosis, bir hastamielodisplastik sendrom, bir hasta metakromatik lökodistrofil, bir hasta Diamond Blackfan anemili hastaydı. Yirmibir hastaya akraba dışı vericiden HKHN yapıldı. Griscelli sendromlu bir hastaya anneden haploidentik transplantasyon yapıldı. Hastalara -6 ila -4. günlerde 10-14 g/m²/gün dozunda intravenöz olarak treosulfan dozları verildi. 12 hastada treosulfan dozu kan ilaç düzeyine göre değiştirildi. Oniki hastanın altısında treosulfan dozu artırıldı, altısında treosulfan dozu azaltıldı. Ciddi bir toksisite ile karşılaşılmadı. Üç hastada şiddetli mukozit görüldü. Beş hastada pigmentasyon değişiklikleri ve soyulma dahil sınırlı cilt toksisitesi vardı. İki hastada deri erozyonu ve pul pul dökülme görüldü. İki hastada minimal karaciğer toksisitesi meydana geldi. Venokluziv hastalık görülmedi. İlk 100 gün içinde üç hasta şiddetli GVHD ve sepsis nedeniyle öldü.

Sonuç: Bu çalışma yüksek riskli klinik özelliklere sahip olan veya HLA uyumlu akraba içi donörü olmayan pediatrik hastalarda bile treosulfanın güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Treosulfan, Çocuk, Hazırlık Rejimi

Kaynaklar

1. Slatter MA, Kanchan R, et al. Treosulfan, fludarabine conditioning for HSCT in children with Primary Immunodeficiency: UK experience. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(3):529-36.
2. Slatter MA, Gennery AM. Treosulfan-based conditioning for inborn errors of immunity. *Ther Adv Hematol* 2021;12: 1-19.
3. Chiesa R, Standing JF, et al. Proposed Therapeutic Range of Treosulfan in Reduced Toxicity Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Conditioning: Results From a Prospective Trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):264-73.
4. Bernardo ME, et al. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with thalassaemia major. *Br J Hematol* 2008;43(4):548-51.
5. Marzollo A, Calore E, et al. Treosulfan-Based Conditioning Regimen in Sibling and Alternative Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Sickle Cell Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017; 9(1): e2017014.

■ Hematopoietik Olmayan Kök Hücreler

P-03 Referans Numarası: 102

KUMULUS HÜCRELERİNİN OSTEOJENİK DİFFERANSİYASYONA ETKİSİ

Derya Burukcu¹, Sema Yılmaz², Oya Alagöz³, Erkut Attar³, Cumhuri Kaan Yalıtırık⁴, Fikretin Şahin¹, Esra Aydemir⁵

¹Yeditepe Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü

²Uşak Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Bebek / Kadın Hastalıkları Ve Doğum

⁴Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Beyin, Omurilik Ve Sinir Cerrahisi

⁵Biruni Üniversitesi Biyomedikal Mühendislik Bölümü

Kök hücreler kendini yenileme ve farklı hücrelere diferansiye olmaları bakımından çok ilgi çeken bir alandır. Vertebral diskin iç çekirdeğinden oluşan insan nükleus pulposus hücreleri (hNPCs) çok önemli bir kök hücre belirticidir. Fakat kök hücre farklılaşmasını uyaran oluşum *in vitro* şartlarda her zaman başarılı olmaz. Hazırlama medyumları kültüre edilmiş hücreler tarafından medyuma salınan değerli metabolitler, büyüme faktörleri ve ekstraselüler matris proteinleri gibi bileşenleri içerir. Böyle bir durumda kumulus hücrelerinin (CCs) kullanımı avantaj sağlayabilir mi araştırmak istedik. Biz kumulus hücrelerinden zengin hazırlama medyumunun alıcı hücrelerini farklılaşma adına yönetebileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma, kumulus hücrelerinden oluşturulmuş hazırlama medyumunun kemik oluşturan mesodermal kaynaklı nükleus pulposus hücrelerinin farklılaşması oluşumuna katkıda bulunacağını hedeflemiştir. Araştırmamızda kumulus hücrelerinden oluşturulmuş hazırlama medyumunun osteojenik farklılaşmayı artırdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla kumulus hücreleri içeren hazırlama medyumunu alışlagelmiş farklılaşma sağlayan medyumların aksine osteojenik farklılaşmayı artıran etkin bir medyumdur.

Anahtar kelimeler: Kumulus hücresi, kök hücre, osteogenesis, farklılaşma

Kumulus hücrelerinin izolasyonu ve çoğaltılması

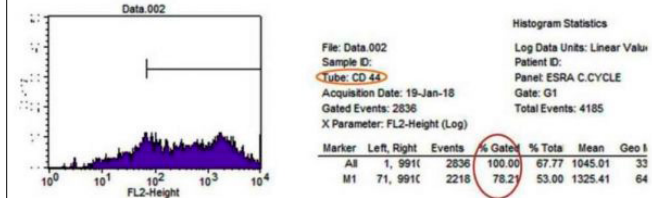
İnsan kumulus hücrelerinin kültürü



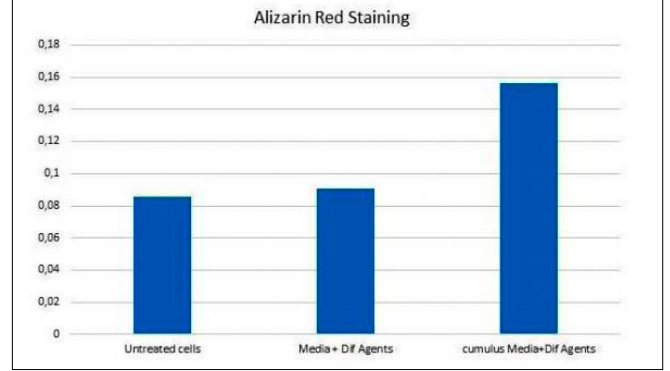
Kumulus hücrelerinin karakterizasyonu

Kumulus hücrelerinin karakterizasyonu

Kumulus hücre ekspresyonu CD44~78%



Kumulus hücrelerinin osteojenik farklılaşması



■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-04 Referans Numarası: 103

ALLOJENİK NAKİL SONRASI, NAKİL İLİŞKİLİ- MİKROANJİOPATİK HEMOLİTİK ANEMİ GELİŞEN BİR HTLV-1 POZİTİF LÖSEMİ/LENFOMA VAKASI

Kayra Somay¹, Elif Birtaş Ateşoğlu², Ümit Barbaros Üre², Zela Şahin Tırnova², Burhan Ferhanoğlu²

¹Koç Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hematopoietik kök hücre nakli, özellikle relaps/refrakter hematolojik malignitelerde sık kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Ancak, özellikle allojenik kök hücre nakil (AKHN) yapılan hastalarda nakil ilişkili komplikasyonlar oldukça sık görülmektedir. Nakil ilişkili mikroanjyopatik hemolitik (Nİ-MAHA) anemi bu komplikasyonlardandır ve nadir fakat yüksek mortaliteye sahip durumlardan biridir. Bu vaka sunumunda, tedaviye refrakter HTLV ilişkili lenfoma nedeniyle allojenik kök hücre nakil yapılan ve Nİ-MAHA gelişen bir olguyu tartışmak istiyoruz.

Olgu: Öncesinde bilinen hastalığı olmayan Romanya asıllı 37 yaş kadın hastada Romanya'da, sağ maksilla ve sağ orbitada şişlik ile başvurduğunda nazal tomografi ve beyin MR görüntülemesinde sağ maksiller sinüs tümörü saptanmış. Yapılan doku örneklemesinde periferik T hücreli HTLV ilişkili lenfoma tespit edilmiş. Anti viral (lamivudin ve zidovudin) tedavi ile birlikte 3 kür CHOP tedavisi uygulanan hastanın ara PET değerlendirmesinde deauville skoru 5 olarak raporlanmış. Sonrasında ülkemize gelen hastaya lokal radyoterapi ile ikincil basamak tedavisi olarak 3 kür DHAP rejimi verildi ve tam remisyon sağlandı. Allojenik kök hücre nakli ile konsolidasyon kararı alınan hastanın erkek kardeşi HLA tam uyumlu olarak tespit edildi, HTLV1 negatif olduğu gösterildi. Myeloablatif Fludarabine-Busulfan hazırlık rejimi ile AKHN, 5 Mayıs 2021 tarihinde uygulandı. Graft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisinde siklosporin ve metoteksat kullanıldı. Nakil sonrası 15.gün nötrofil ve 22.gün trombosit engrafmanı gelişti. Nakilin birinci ayında gelişen Grade 1 cilt GvHD'si 1mg/kg metilprednizolon ile kontrol altına alındı. Nakil sonrası 36.gün trombosit değerlerinin 41.000/mm³'ten 22.000/mm³'e yarılanarak azaldığı gözlemlendi. Trombositopeni ile birlikte normositer anemi (Hgb:7.7 gr/dl, MCV:80 fl) mevcuttu. Periferik yaymada fragmente eritrositler görüldü. LDH yaklaşık üç kat yükselmisti. Haptoglobulin düşüklüğü ve kreatinin değerlerinde yükselme saptandı. Hastada ön planda ilaç ilişkili mikroangiopatik hemolitik anemi düşünüldü ve kullandığı kalsinörin inhibitörü kesildi. Eş zamanlı hipertansiyon gelişen hastada nörobilişel fonksiyonlarda da gerileme olması nedeniyle Kraniyal MRI görüntülemesi yapıldı; posterior rezersible ensefalopati sendromu (PRES) ile uyumlu bulgular saptandı ve agresif anti hipertansif tedavi başlandı. Bir hafta boyunca günlük hemogram kontrollerinde trombositopenide düzelme olmaması ve periferik yaymada şiştozitetlerin devam etmesi, LDH değerinin 2339 IU/l olarak görülmesi üzerine ADAMTS 13 aktivitesi istenerek terapötik plazmaferez tedavisine başlandı. ADAMTS 13 aktivitesi normal aralıkta sonuçlandı. Hastada Nİ-MAHA tanısı konuldu. Plazmaferez ile LDH değerleri normal aralığa yaklaşırken, trombosit sayısı iki katına yükseldi ve kreatinin değerleri gerilemeye başladı.

Bu arada, Allokit 92.gününde kemik iliği biyopsisi kontrolü yapıldığında kimerizm %97 olarak bulundu. Eritroid ve granülositik kolonilerin olduğu görülerek engraftman kusuru olmadığı kanısına varıldı. Plasma değişimi sıklığı azaltıldığı MAHA prosesinde artış olması üzerine Rituximab 375mg/m² haftada 1, 4 hafta uygulandı ve 4 kür sonunda 60.000/mm³ trombosit sayısına erişildi ve takiplerinde mikroanjiyopatik hemolitik aneminin kontrol altına alındığı görüldü.

Tartışma: Mikroanjiyopatik hemolitik anemilerden Ni-MAHA, tanısı ekartasyona dayanan, yönetimi zor bir nakil komplikasyonudur. Patofizyolojisinde endotel hasarı için altta yatan bir yatkınlık, endotel hasarına neden olan toksik bir hazırlama rejimi, ilaçlar, alloreaktivite ve/veya enfeksiyonlar gibi ek durumlar suçlanmaktadır. Tedavide ilk basamak predispozan olabilecek ilaçların özellikle mTOR ve kalsinörin inhibitörlerinin kesilmesidir. Ardından terapötik plazma değişimi, rituximab, eculizumab, defibrotid ile tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedavi seçenekleri kısıtlı olan bu nadir komplikasyonda nakil hastalarının yakın takibi ile erken tanı hayati önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Mikroanjiyopatik hemolitik anemi, allojeneik kök hücre nakli, HTLV-1

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-05

Referans Numarası: 19

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE KATETER ENFEKSİYON ETKENLERİNE YÖNELİK TRİMETOPRİM-SULFAMETOKSAZOLUN AMPİRİK KULLANIMI

Mürüvvet Seda Aydın¹, Ferda Can¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş¹, Gülsüm Özet¹

¹Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Ototolog kök hücre nakli sonrası hastaların %90'ında genellikle nedeni bilinmeyen ateş üzere çeşitli enfeksiyonlar gözlenir. Hazırlama rejimi toksisitesi, mukozit, santral kateterler hem gram pozitif hem gram negatif bakteremilere yol açar. En sık bakteriyel pnömoniler, kolit, bakteremiler izlenir. Naklin dönemine göre de invaziv fungal enfeksiyonlar ve viral enfeksiyonlarda artış gözlenmektedir. Nötropenik ateşin ampirik tedavisinde önerilen, anti-psödomonal geniş spektrumlu b-laktamların ve gereğinde gram pozitif enfeksiyonları kapsayacak antimikrobiyallerin kullanımıdır [1]. Trimetoprim-sulfametoksazol engraftman öncesi dönemde, ampirik olarak tercih edilmemektedir. Ancak; Stenotrophomonas maltophilia, Pneumocystis jirovecii gibi ajanlarda etkin olduğu bilinmektedir [2].

Vaka: Bilinen oral anti-diyabetik ile regüle diyabet mellitus dışında ek hastalığı olmayan altmış-bir yaşında erkek hasta, evre 2A germinal merkez dışı yaygın non-Hodgkin lenfoma tanısı aldı. Altı kür R-CHOP ile tam remisyonda izlendikten 6 yıl sonra nüks ile başvurdu. Hastanın nüksünde ılımlı trombositopenisi (50000/mcL) mevcuttu ancak kemik iliği tutulumu ya da başka bir ikincil neden gösterilemedi. Üç kür R-ICE rejimi ile kök hücre toplaması yapıldıktan sonra; kemosensitif ikinci kısmı yanıtta BEAM hazırlama rejimi ile otolog hematopoietik kök hücre nakli yapıldı. Naklin 5. gününde nötropenik ateş nedeni ile ampirik piperasilin-tazobaktam başlandı ancak ateşin çok dirençli olması üzerine ampirik olarak 24 saat sonra tedavi meropenem ve teikoplanin kombinasyonu olarak genişletildi. Hastanın kan ve kateter kültürlerinde üreme tespit edilmemesi ve ateşlerinin sebat etmesi üzerine çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde konsolidasyon saptandı. İnvaziv fungal pnömoni ve/veya kandidemi dışlanamayarak naklin 10. gününde tedaviye lipozomal amfoterisin B eklendi. Bu süreçte ateş seyri günde tek sefer olacak şekilde azalmakla ve akut faz belirteçleri gerilemekle birlikte hastaya ampirik intravenöz trimetoprim-sulfametoksazol eklendi ve santral geçici juguler kateteri çekildi. Hastanın ateşi kateter çekiminin ardından tekrarlamadı. Kateter ucu kültüründe Burkholderia contaminans (trimetoprim-sulfametoksazol hassas) ve Ochrobactrum anthropi (trimetoprim-sulfametoksazol hassas) üremeleri gözlemlendi. Hastanın trimetoprim-sulfametoksazol tedavisi 14. gününde kesildi. Dirençli hipokalemi nedeni ile lipozomal amfoterisin B tedavisi yerine oral vorikonazol almaya devam etmektedir. Naklin 10. gününde nötrofil engraftmanı olan hastada naklin 28. gününde henüz trombosit engraftmanı izlenememiştir.

Tartışma ve Sonuç: Burkholderia cepacia kompleksi, özellikle kistik fibrozis hastalarında enfeksiyon etkeni olabilen bir ajan olup; Burkholderia

contaminans çok sayıda alt tiplerinden biridir. Nadir bir gram negatif ajandır ve daha önce kontamine intravenöz sıvı infüzyonu ilişkili rapor edilmiştir [3]. Trimetoprim-sulfametoksazol genellikle aktif ajanlardan biridir [4]. Ochrobactrum anthropi de nadir izlenen gram negatif bir basildir ve insan için fırsatçı patojen olabilmektedir. Silikona yapışma kabiliyeti sayesinde de büyük sıklıkta kateter kaynaklı enfeksiyonlara yol açmaktadır [5]. Bizim vakamızda ampirik başlanan trimetoprim-sulfametoksazolun sonradan üreyen bu nadir mikroorganizmalara karşı etkin olması ve hastanın santral kateterinin erken dönemde çekilmiş olması nedeni ile klinik yanıt kısa zamanda alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Kateter kaynaklı enfeksiyonlar, Ototolog transplantasyonu

Kaynaklar

- Christopeit M, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2021 Feb;100(2):321-336.
- Averbuch D. Bacterial Infections. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 36.
- Moehring RW, et al. Outbreak of bacteremia due to Burkholderia contaminans linked to intravenous fentanyl from an institutional compounding pharmacy. JAMA Intern Med. 2014;174(4):606.
- Spencer, et al. "An Overview of the Treatment of Less Common Non-Lactose-Fermenting Gram-Negative Bacteria." Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy 40.9 (2020): 936-951.
- Caroleo B, et al. Catheter-related Bloodstream Infections: A Root Cause Analysis in a Series of Simultaneous Ochrobactrum anthropi Infections. Curr Pharm Biotechnol. 2019;20(8):609-614.
- Zhu M, et al. Clinical characteristics of patients with Ochrobactrum anthropi bloodstream infection in a Chinese tertiary-care hospital: A 7-year study. J Infect Public Health. 2018 Nov-Dec;11(6):873-877.

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-06

Referans Numarası: 104

RELAPS AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKTA ARDIŞIK İKİ NAKİLDE GREFT REJEKSİYONU VE KEMİK İLİĞİ ASPIRASYON BULGULARI

Şefika Akyol¹, Şebnem Yılmaz¹, Özlem Tüfekçi¹, İlnur Akansu², M. Akif Yeşilipek³, Hale Öner¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı ve Kök Hücre Nakil Ünitesi, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

³Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Antalya Hastanesi, Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi, Antalya

Giriş: Hematopoietik kök hücre naklinde (HKHN) greft yetmezliği yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyondur. Burada aynı akraba dışı vericiden yapılan her iki nakilde de greft rejeksiyonu (GR) gelişen relaps akut lenfoblastik lösemili bir çocuk olgu sunulmuştur.

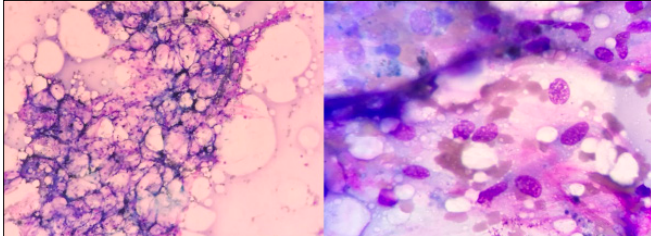
Olgu: Erken izole testis relapsı gelişen sekiz yaşındaki B öncül ALL tanılı erkek hastaya ALL-Rez BFM 2012 protokolü S2 kolu tedavisi başlandı. Sağ testise orşiyektomi ve sol testise biyopsi yapıldı. HKHN nakli endikasyonu olan hastaya R2 bloğu ardından 9/10 uyumlu (allel düzeyinde HLA-A uyumsuzluğu) akraba dışı vericiden nakil planlandı. Kondisyon rejimi tüm vücut ışınlaması ve etoposid idi. B Rh (-) hastaya A Rh (+) vericiden 5,3x10⁶/kg CD34 (+) ve 1,3x10⁸ CD3 (+) hücre içeren periferik kök hücre ürünü verildi. Greft versus host hastalığı profilaksisi ATG, siklosporin ve metotrekstat ile yapıldı. Nakil sonrası +16, +17 ve +18. günlerde mutlak nötrofil sayısı (MNS) 500-500-600/µL'ye ulaşarak nötrofil engraftmanı sağlandı. Ancak hastanın +18. günde 38,1 °C'ye ulaşan ateş yüksekliği, +19. günde el ve ayaklarda eritemli ve basmakla solan döküntüsü gelişti ve MNS sırasıyla +19, +20. ve +21. günde 200-100-0/µL'ye düştü. Öncelikle viral enfeksiyon olabileceği düşünüldü, ancak CMV ve EBV PCR (-) bulundu. MNS düşmesi ile birlikte CRP 20 mg/l, prokalsitonin 4,4 ng/mL, D-dimer 1 µg/mL, fibrinojen 4,36 g/L ve LDH 737 U/L'ye yükseldi. +27. günde yapılan kemik iliği aspirasyonunda (KİA) aplazik ilikte yoğun makrofaj infiltrasyonu izlendi (Resim 1) ve aynı gün ferritin >15.000 ng/mL saptandı. Süreçte ön planda GR düşünüldü, siklosporin kesildi ve hemofagositik lenfositosisoz

açısından üç gün 10 mg/m²/gün deksametazon verildi. Agranülositozu ve pansitopenisi devam eden olguda kimerizm %100 alıcı olarak saptandı ve GR olduğu kesinleşti. Yoğun destek tedavisi verilen olguya ilk nakilden 43 gün sonra fludarabin ve siklofosamid kondisyonu sonrası aynı vericiden 9,5x10⁶/kg CD34 (+) ve 9x10⁸/kg mononükleer hücre içeren ürün ile ikinci nakil yapıldı. İkinci naklin +11. gününde tekrar ateş yüksekliği, ellerde döküntü ve birlikte CRP, D-dimer, fibrinojen ve LDH yüksekliği gelişti. KİA bulguları ilk rejeksiyondaki gibiydi. Aplazide kalan olguya yönlendirdiğimiz deneyimli merkezde bakanlık onayıyla anneden haploidentik nakil yapıldı. Başarılı geçen bu üçüncü nakil sonrasında olgu 6. ayında remisyonunda ve sağlıklı olarak izlenmektedir.

Tartışma ve Sonuç: Greft yetersizliği allojeneik HKHN'de %5-14 sıklığında bildirilen, ciddi ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. GR immün mekanizma aracılığıdır ve sekonder greft kaybının en sık görülen nedeni olmakla birlikte hem primer hem de sekonder greft kaybına sebep olabilir. Greft kaybı ilişkili risk faktörleri verici tipi, HLA ve ABO uyumsuzluğu, yoğunluğu azaltılmış kondisyon, verilen kök hücre sayısı, T hücre depleksyonu, enfeksiyonlar ve non-malign hastalık olarak sıralanabilir. Hastamıza 9/10 uyumlu akraba dışı ABO uyumsuz vericiden HKHN yapılmıştı. Literatürde olgumuzdaki gibi GR'den ateş yüksekliği ve ferritin, LDH, CRP, D-dimer ve fibrinojen GR'den 1-7 gün önce ve rejeksiyonda anlamlı artış bildirilmiştir. İmmün aracı bir süreç olan GR, çoğunlukla alıcının T ve B lenfositleri tarafından antikor ilişkili, hücresele ya da kompleman ilişkili sitotoksikite mekanizmaları ile gelişir, ancak aktive makrofajların hiperplazisinin de etkin rolünün olduğu düşünülmektedir. Olgumuzda da kemik iliği aspirasyonunda yoğun makrofaj infiltrasyonu izlenmiştir. İkinci nakilde de GR gelişen aplazideki olgumuza farklı bir vericiden üçüncü HKHN yapılmıştır, literatürde de öneri bu yöndedir. HKHN sonrası GR ateş ve akut faz yanıtı ile kendini gösterebilir ve saptanması durumunda hastanın sağlığını için yeniden HKHN yapılması hedeflenmelidir.

Anahtar kelimeler: greft rejeksiyonu, allojeneik kök hücre nakli, pediatrik Kaynaklar

1. Döring M, Cabanillas Stanchi KM, Feucht J, Queudeville M, Teltschik HM, Lang P, ve ark. Ferritin as an early marker of graft rejection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *Ann Hematol.* 2016 ;95:311-23.
2. Woodard P, Tong X, Richardson S ve ark. Etiology and outcome of graft failure in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:955-959.



Resim 1. İlk nakil sonrası +27. günde kemik iliğinde makrofaj infiltrasyonu

otolog HKHN uygulanmış. İlk tanıdan 4 yıl sonra MM nüksü nedeniyle ikizamomib-revimide-deksametazon (IRD) uygulanmış. 5 kür IRD sonrası kısmi yanıt sağlanmış. Hipogammaglobinemi nedeniyle aralıklı intravenöz immünglobin (IVIg) replasmanı uygulanan hastada IRD protokolüne devam edilmiş. 12.kurs IRD sonrası progresyon nedeniyle 2.kurtarma tedavisi daratumumab-bortezomib-deksametazon (DVD) uygulanmış. 2 DVD sonrası kısmi yanıt alındı ve hastalık progresyonuna kadar aralıklı IVIg desteğiyle DVD devam edildi.. 4 kür DVD 18.gününde yüksek ateş, nefes darlığı ve kuru öksürük yakınmasıyla başvurdu. Kan sayımı lökosit: 1700/mm³, nötrofil:1000/mm³, lenfosit: 400/mm³ Hgb: 9.2 g/dl, trombosit: 65000/mm³ ve biokimya testleri CRP:13 ve prokalsitonin:0.1 olarak raporlandı. Toraks BT'de sağ akciğer boyunca alt loblarda konsolide üst ve orta loblarında nodüler formda yaygın parankimal infiltrasyon alanları ve sol akciğerde yer yer interlobüler septalarda nodüler kalınlık artışı rapor edildi. İmmünsuprese hastanın pnömonisi kabul edilerek piperasillin tazobactam ve moksifloksasin empirik başlandı. Covid PCR 2 kez negatif saptandı. Bronkoalveolar lavaj (BAL) bakteri, mantar ve tüberküloz kültüründe üreme olmadı. BAL galaktomannan negatif saptandı. BAL CMV PCR 65000 kopya/ml ve serum CMV PCR negatif saptandı. CMV pnömonisi kabul edilerek intravenöz gansiklovir (GCV) 2x5 mg/kg/gün başlandı. DVD ilişkili sitopenilerin GCV tarafından derinleşme riski nedeniyle 2 kez GCSCF uygulandı. 3 hafta intravenöz GCV sonrası Toraks BT'de pnömonide belirgin radyolojik regresyon saptandı. Oral GCV 2x900 mg ile tedavi 6 haftaya tamamlandı. 6 hafta sonunda yapılan BAL CMV PCR negatif saptandı. DVD kemoterapisine devam edildi. CMV pnömonisi tedavisinin tamamlanmasından 7 hafta sonra nefes darlığı ve kuru öksürük yakınmasıyla başvurdu. Kan sayımı lökosit: 6700/mm³, nötrofil:6200/mm³, lenfosit: 100/mm³ Hgb: 9 g/dl trombosit: 58000/mm³ ve biokimya testleri CRP:62 ve prokalsitonin:13 olarak raporlandı. Covid PCR 2 kez negatif saptandı. Toraks BT pnömoni ile uyumluydu (Resim 3). BAL yapıldı ve immünsuprese pnömoni tanısıyla Cefepim ve moksifloksasin başlandı. BAL bakteri ve tüberküloz kültüründe üreme olmadı. BAL CMV PCR negatif ancak BAL galaktomannan pozitif (7 ng/ml) saptandı. Aspergillus pnömonisi tanısıyla vorikanazol IV başlandı.

Tartışma: MM'da T ve NK hücre aktivitesinde azalma ve edinsel hipogammaglobinemi nedeniyle herpesvirus ailesi virüs aktivasyonu ve 3 veya daha fazla sıra tedavi alanlarda IPA görülebilir. Bortezomib ve steroid kombinasyonu sonrası HKHN yapılanlarda CMV reaktivasyonu bildirilmiştir. Daratumumab regülatuar T ve B lenfoid hücre ve miyeloid kökenli supressör hücre depleksyonu yaparak antitümör etki göstermektedir. Daratumumab monoterapisi altında CMV enfeksiyonu bildirilmemiştir ve IPA riski düşük olarak bildirilmiştir. HKHN öyküsü eski olan hastamızda HKHN'den ziyade lenfopeni ile sonuçlanan T ve NK hücre sayılarının baskılı olması ve yoğun MM tedavi özgeçmişinin daratumumab içerikli kemoterapi sonrası CMV enfeksiyonun gelişmesine katkısı olabileceği düşünülmüştür. Yoğun bakım hastalarında CMV viremi sonrası IPA riskinde artış bildirilmiş olup olgumuzda CMV ve IPA ardışık enfeksiyonu gelişmesi benzer ilişkinin yoğun bakım dışı hastalarda da görülebileceğine işaret etmektedir. Daratumumab bazlı MM tedavisinde IPA ve CMV enfeksiyonu sıklığı ile ilgili ek verilere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: multiple miyelom, sitomegalovirus, aspergillus, daratumumab, otolog nakil

■ Multipl Myelom

P-07

Referans Numarası: 72

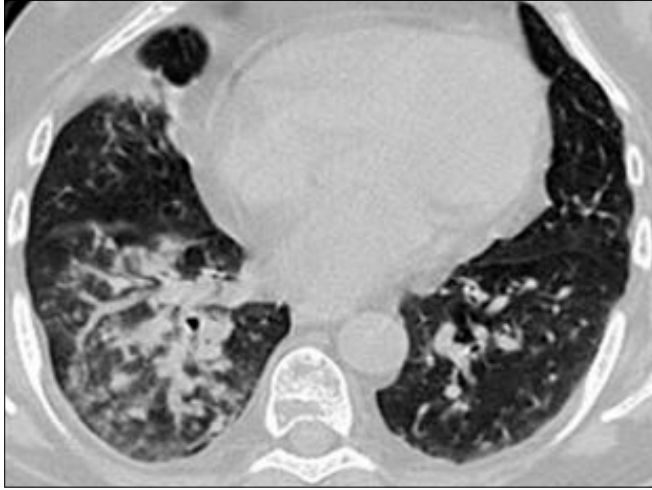
OTOLOG NAKİL SONRASI GEÇ NÜKS MULTİPLE MİYELOMDA DARATUMUMAB ALTINDA ARDIŞIK SİTOMEGALOVİRUS VE ASPERGİLLUS PNÖMONİSİ

Fehmi Hindilerden¹, Aslı Yüksel Öztürkmen¹, Eyüp Akkaya¹, Emine Gültürk¹

¹S.b.ü Hamidiye Tıp Fakültesi Dr.sadi Suam Hematoloji Kliniği

Giriş: Yeni multiple miyelom (MM) ilaçları tedavi yanıtlarında düzelmeye sağlamsa da hematopoietik kök hücre nakili (HKHN) sonrası sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonlarının insidansında artış olmuştur. Üç veya daha fazla sıra MM tedavi sonrası invazif pulmoner aspergillus (IPA) sıklığında artış gelişebileceği bildirilmiştir.

Olgu: 68 yaşında erkek hasta 2015'te R-ISS Evre III kappa hafif zincir MM tanısı almış. Bortezomib-Talidomid-Deksametazon bazlı indüksiyon kemoterapisiyle tam yanıt sağlanmış ve melfelan 200 mg/m² hazırlık rejimiyle



Resim 1. İlk tanıda Toraks BT radyolojik görünüm



Resim 6. Hafta tedavi sonrası Toraks BT radyolojik görünüm



Resim 2. Yatışındaki Toraks BT radyolojik görünüm

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-08

Referans Numarası: 20

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ABO KAN GRUBU UYUMSUZLUĞUNUN NAKİL SONUÇLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİElshan Abdullayev Abdullayev¹, Gülcihan Özek², Savaş Kansoy², Serap Aksoylar²¹Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları²Ege Üniversitesi Pediatrik Kök Hücre Nakil Merkezi

Amaç: Bu çalışma ile amacımız; allojenik kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda, verici ve alıcı arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun nötrofil, eritrosit ve trombosit engraftman süresine, nakil sonrası akut hemolize, ilk 100 günlük eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyacına, hastalık tekrarına, akut ve kronik GVHH gelişimine, relaps durumuna, mortalite ve sağkalıma etkisinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Ege Üniversitesi Pediatrik Kök Hücre Nakil Merkezi'nde 2010-2020 yılları arasında allojenik kök hücre nakli yapılmış ve en az 100 gün yaşamış olan çocuk hastalar geriye doğru taranarak değerlendirildi. Olguların yaşı, cinsi, tanısı, transplantasyon tarihi, alıcı ve vericinin kan grubu, kök hücre kaynağı, donörün akrabalık derecesi, hazırlanma rejimi, verici ve alıcı arasındaki HLA uyumluluğu retrospektif olarak belirlendi. Olgular alıcı ve verici arasında ABO uyumsuzluk olup-olmamasına göre 2 gruba ayrıldı. ABO uyumsuzluğu olan olgular major, minör ve çift yönlü uyumsuzluk olarak üç gruba ayrıldı. Önce ABO uyumsuzluğu olan ve olmayan, daha sonra ise ABO uyumsuzluğunun alt tipine göre gruplar, nakil sonrası akut hemolitik bulguların varlığı, nötrofil, eritrosit ve trombosit engraftman günleri, transplantasyon sonrası ilk 100 günde eritrosit suspansiyon ve trombosit replasman sayısı, primer hastalık yönünden relaps durumu, posttransplant gelişen evre 3-4 akut GVHH ve ciddi kronik GVHH gelişimi ve sağkalım sonuçları açısından karşılaştırıldı. Toplanmış bu veriler SPSS 26 istatistik programına girilerek değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdelerle, sürekli değişkenler ise ortanca ve ortalamalarla özetlendi. Sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler ise Ki-kare ve Fisherin kesin testi kullanılarak karşılaştırıldı. Yapılan bu istatistiklerde anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi. Hastaların toplam yaşam süreleri Kaplan-Meier survival analizi yapılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Ege Üniversitesi Pediatrik Kök Hücre Nakil Merkezi'nde 2010-2020 yılları arasında allojenik kök hücre nakli yapılmış ve en az 100 gün yaşamış olan 333 çocuk hastanın %60.7'si erkek (n:202), %39.3'ü ise kadın (n:131) idi. Hastaların yaş ortalaması 8.1±5.2 yıl, ortanca yaş 7.7 yıl idi. Hastaların %55.9'unda ABO kan grubu uyumsuzluğu mevcut idi. Bu hastaların da %34.9'unda major uyumsuzluk, %46.2'sinde minör uyumsuzluk, %18.9'unda ise çift yönlü uyumsuzluk vardı. Olguların %12.9'unda evre 3-4 akut GVHH, %6.9'unda ciddi kronik GVHH gelişti. Hastaların %10.5'inde relaps izlenmiştir. Nötrofil engraftman süresi ortanca 18.gün, eritrosit engraftman süresi ortanca ise 25.gün, trombosit engraftman süresi ise ortanca 22.günde gerçekleşti. Nakil sonrası ilk 100 günlük süreçte toplam eritrosit suspansiyon transfüzyonu ihtiyacı sayısı ortanca 3, trombosit replasmanı ihtiyacı sayısı ise ortanca 5 saptandı. Olguların %8.1'inde nakil sonrası akut hemoliz izlendi. Alıcı ve verici arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun akut ve kronik GVHH gelişimine (p:0.44 ve p:0.13), nötrofil, trombosit ve eritrosit engraftmanı üzerine (p:0.59, p:0.36 ve p:0.13), relaps gelişime (0.31) ve toplam yaşam süresine (p:0.7) etkisi saptanmadı. Major ABO uyumsuzluğu olanlarda diğer alt tiplere göre kronik ciddi GVHH oranı daha yüksek saptandı. (p:0.03) Nakil sonrası akut hemoliz oranı major ABO uyumsuzluk olan hastalarda anlamlı derecede yüksek saptandı (p:0.005).

Sonuç: Bu çalışmada; allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda alıcı ve verici arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun engraftman süreleri, graft yetmezliği ya da maliyetli hastalıklarda relaps gelişimi ile yaşam oranlarına etkisinin bulunmadığı, ancak majör ABO uyumsuzluğunun posttransplant ilk haftadaki akut hemoliz gelişimi ve uzun dönemde kronik GVHH açısından risk oluşturduğu belirlenmiştir. Özellikle pediatrik yaş grubunda daha yüksek vaka sayıları yapılan çok merkezli çalışmaların devamına ve görüş birliğine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: ABO kan grubu uyumsuzluğu, hematopoetik kök hücre nakli, graft versus host

■ Otoimmün Hastalıklar

P-09

Referans Numarası: 106

MULTİPL MYELOM TANILI HASTADA KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU SONRASI GELİŞEN OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİGülten Korkmaz¹, Ahmet Kürşad Güneş¹, Ayşegül Binboğa Çölbeyi¹, Emel İşleyen¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş¹, Gülsüm Özet¹¹Ankara Şehir Hastanesi

Giriş: Allogeneik kök hücre nakli sonrası otoimmün hemolitik anemi (OİHA) gelişimi iyi bilinen bir komplikasyon olmakla birlikte, kök hücre mobilizasyonu sonrası OİHA gelişimi oldukça nadirdir. Lenfoproliferatif hastalıklarda OİHA sıklıkla birlikte gösterirken, Multipl Myelom (MM) seyrinde OİHA daha az eşlik etmektedir. Biz bu vakada; Siklofosamid ve G-CSF ile kök hücre mobilizasyonu sonrası sıcak tip OİHA gelişen IgD Lambda Multipl Myelom tanılı olgumuzu sunmayı amaçladık.

Olgu: Anemi (hgb: 8.3 g/dl) ve kreatinin (3mg/dl) yüksekliği ile dış merkeze başvuran 47 yaşında kadın hastaya; IgD Lambda Multipl Myelom tanısı konulmuştur. 4 kür bortezomib, siklofosamid, deksametazon (VCD) kemoterapisi sonrası tam yanıt alınan hasta, otolog kök hücre nakli (OKHN) için merkezimize yönlendirildi. Siklofosamid (2 gr/m²) ve filgrastim ile kök hücre mobilizasyonu yapıldı ve toplam 4,54x10⁶/kg CD34(+) kök hücre toplandı. Hgb:10 g/dl olarak taburcu edilen hasta, 10 gün sonra halsizlik şikayetiyle dış merkeze başvurmuş. Başvurusunda Hgb:5g/dl, LDH:1480, d.retikülosit %10, indirekt bil:4.5, direkt coombs IgG 4+ C3d 2+ saptanmıştır. Asiklovir dışında ek ilaç kullanım öyküsü olmayan hastada sıcak tip OİHA tanısı ile 1 mg/kg metilprednizolon (MP) başlanmış, Hgb 11 g/dl'ye yükselen hastanın MP dozu azaltılarak 24 mg'a kadar düşüldükten sonra merkezimize transplant için yönlendirilmiştir. 4 gündür steroid tedavisini kesmiş olduğu öğrenilen hastada; Hgb:7.3g/dl, LDH:1046 U/L, Retikülosit %12; haptoglobulin düşük saptandı; periferik yaymada ise polikromazi ve sferositler izlendi. MP tedavisi tekrar başlandı. Hastaya 200 mg/m² dozundan melfalan hazırlama rejimi ile OKHN yapıldı. +10.günde trombosit ve +11.günde nötrofil engraftmanı oldu. Haftalık eritrosit transfüzyon ihtiyacı olması nedeniyle enfeksiyon testleri dışlandı. İntravenöz immunoglobulin verildi ancak yanıt alınmadı. Hemoliz devam etmesi nedeniyle selektif dalak sintigrafisi yapıldı, dalak boyutu 17 cm, dalağın tamamında verilen denatüre eritrositlerin sekestrasyonu ile uyumlu tutulum izlendi. Splenektomi planlanan hasta haftalık izlem planı ile taburcu edildi. Nakil sonrasında takiplerinde hgl 9-10-10.5 arası seyretti. OKHN sonrası 3 ayda yapılan kontrol kemik iliği biyopsisinde plazma hücre oranı %1 ve eritroid seride kümeleşme saptandı. Son kontrolünde Hgb:11.1 gr/dl, eritrosit replasman ihtiyacı olmayan hastanın izlemine devam edilmektedir.

Tartışma: Literatürde kök hücre mobilizasyonu sonrası OİHA gelişen olgu bildirimine rastlanmamıştır. Siklofosamid, dirençli otoimmün hemolitik anemi tedavisinde kullanılabilen bir ajandır. Siklofosamid ve filgrastim ile mobilizasyon sonrası OİHA gelişen olgumuzun insidental olabileceği düşünülmektedir. Bizim olgumuzda OİHA gelişimi, kök hücre mobilizasyonu sonrası, onuncu günde saptanmış ve yüksek doz melfalan ile OKİT yapıldıktan sonra hemoliz kontrol altına alınmıştır. Olgumuzda olduğu gibi; mobilizasyon sonrası dirençli immün hemolitik anemi tablosunda kök hücre nakli ile hemolizin de kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom, Mobilizasyon, Otoimmün Hemolitik Anemi

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-10

Referans Numarası: 107

TALASEMİ MAJOR OLGUSUNDA ANNEDEN HAPLOİDENTİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU DENEYİMİBarış Malbora¹, Hakan Sarbay¹, Aysha Gadashova¹, Zeynep Doğusan¹, Avni Atay¹¹Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gaziosmanpaşa Hastanesi

Giriş: Günümüzde talasemi majör hastalarında tek küratif tedavi seçeneği allojeneik hematopoietik kök hücre naklidir. Transplantasyon başarısı

açısından en uygun verici kardeş, daha sonra aile içi diğer bireylerdir. Ancak hastaların %25-30'unda aile içi tam uyumlu donör temin edilebilmektedir. Bu durumda akraba dışı iyi/tam uyumlu bireyler donör olabilmektedir. Talasemi majör hastalarında haploidentik transplantasyon deneyimi kısıtlıdır. Ülkemizdeyse Sağlık Bakanlığı hematopoietik kök hücre nakli pediatrik endikasyon listesinde haploidentik nakil önerilmemektedir. Biz burada, talasemi majör nedeniyle tam uyumlu babadan transplantasyon planladığımız ancak Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle anneden haploidentik nakil yapmak durumunda kaldığımız olguyu sunduk.

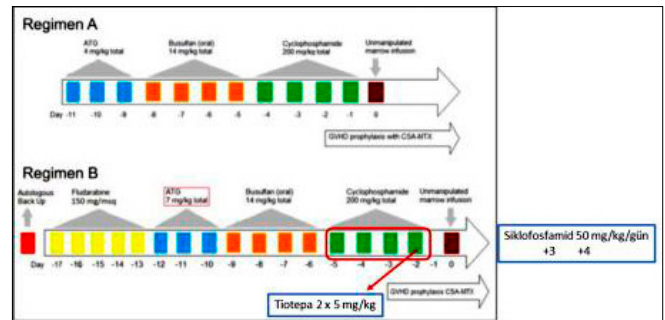
Olgu sunumu: Transfüzyon bağımlı beta talasemi major tanılı 12 aylık kız hastaya tam uyumlu babadan hematopoietik kök hücre nakli yapılmasını ve hazırlama protokolü olarak 'Rejim B' verilmesini (şekil 1) planladık (referans). Hazırlama rejiminin -5 gününde üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları nedeniyle yapılan testte babanın covid-19 PCR testinin pozitif olduğu tespit edildi. Sağlık Bakanlığı'ndan özel izinle haploidentik (5/10) uyumlu anneden nakil yapılmasına karar verildi. Hasta ile donör arasında minor kan grubu uygunsuzluğu vardı (hasta A pozitif; donör 0 pozitif). Onay alındıktan sonra anneye filgrastim uygulanmaya başlandı. Post-transplant dönemde de siklofosamid kullanacağı ve olası siklofosamid toksikasyonunun önüne geçmek amacıyla pre-transplant dönemde verilmesi gereken siklofosamid protokolden çıkarıldı. Yine Sağlık Bakanlığı'ndan onay alınarak siklofosamid yerine tiotepa eklendi (şekil 1). Post-transplant +6. günde sitomegalovirüs reaktivasyonu gelişti. Foskarnet ile reaktivasyon kontrol altına alındı. Ardından tedaviye oral valgansiklovir ile devam edildi. Post-transplant 15. günde evre 2 cilt aGvHD gelişti. 2 mg/kg/gün metilprednizolon ile GvHD kontrol altına alındı. Yedinci günden itibaren metilprednizolon azaltılarak kesildi. Bir, 2 ve 3. ay periferik kimerizmleri %100 olarak sonuçlandı. Hasta şu anda post-transplant 120. günde aktif problemi olmaksızın izlenmektedir.

Sonuç: Günümüzde transfüzyon bağımlı talasemi majör hastaları için allojeneik kemik iliği nakli küratif bir tedavi yöntemi olarak yerini korumasına karşın tam/iyi uyumlu aile içi veya akraba dışı donör temini her zaman mümkün olamamaktadır. Ancak haploidentik nakil gibi alternatif donörlerle yapılan nakillerde tedavi ilişkili mortalite, GvHD, greft yetmezliği ve gecikmiş immün yeniden yapılanma gibi komplikasyonlar aile içi donöre sahip hastalara oranla daha siktir. Ayrıca pandemi sürecinde tam uyumlu vericiye sahip hastalar için dahi verici sağlığı açısından zorluklar, hasta için yaşamsal sorunlara yol açabilmektedir. Olgumuzun riskli koşullarda, zamanında alınabilen doğru kararlarla haploidentik transplantasyonun tolere edilebilir komplikasyonlarla yönetilebilmesi açısından cesaret verici olduğunu düşünmekteyiz. Ancak, talasemi majör hastalarında haploidentik transplantasyonunun kabul görmesi için olgu sayısı yüksek ve geniş katımlı prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Talasemi major, haploidentik nakil, Covid-19

Kaynak

Stalin Ramprakash, Neema Bhat, C P Raghuram, Deepa Trivedi, Shaileshkumar Lavana, Priya Marwah, Rajpreet Soni, Rajat Kumar Agarwal, Rakesh Dhanya, Lawrence Faulkner. Splenomegaly May Increase Rejection Rates in Matched-Related Transplants for Thalassemia, This Effect Is Mitigated by Additional Immunosuppression. Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) S76-S99.



Rejim B. Hazırlama Rejimi

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-11

Referans Numarası: 110

AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ BİR HASTADA ALLOJENİK HSCT SONRASI GELİŞEN GASTROİNTESTİNAL GVHD TEDAVİSİNDE LİTYUM DENEYİMİBedrettin Orhan¹, Vildan Özkocaman¹, Fahir Özkalemkaş¹, Tuba Ersal¹, İbrahim Ethem Pınar¹¹Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Gastrointestinal graft versus host hastalığı, allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (allo-HSCT) olan hastalarda akut graft versus host hastalığının (GvHD) en yaygın lenfoid olmayan belirtilerinden biridir. GvHD gelişiminden sonra verilen profilaktik immünosupresyon ve steroid tedavisine rağmen, bağırsak mukozal hasarı düzelmeyebilir ve mukozal rejenerasyonu indükleyen ve mukozal inflamatuvar döngüyü hedef alan terapötik ajanlara hala ihtiyaç vardır. Steroid refrakter akut GvHD'ye optimal yaklaşım konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. In vitro ve klinik çalışmalar, lityumun bağırsak epitel hücrelerinde proliferasyona neden olduğunu, proinflamatuvar özellikler sergilediğini ve doğuştan gelen bağırsaklık tepkisini düzenlediğini göstermiştir.

Olgu: 36 yaşında kadın hasta Şubat 2021'de üç haftadır olan bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayetleri ile acil servise başvurdu. Tam kan sayımında beyaz küre 84.74 K/ μ L, hemoglobin 8.7 gr/dL ve trombosit 29.4 K/ μ L idi. Periferik yaymada %80 monoblastik karakterde hücreler görüldü. Kemik iliği aspirasyonunda %78 monoblast ve %8 miyeloblast görülmesi ve akım sitometri ile desteklenmesi (CD13, CD15, CD33, HLA-DR, intrasitoplazmik MPO pozitif) üzerine hastaya AML-M5 tanısı konuldu. Hastaya 3/7 (idarubisin, sitozin arabinozid) remisyon indüksiyonu ve ardından yüksek doz konsolidasyon (6000 mg/m²/gün sitozin arabinozid) kemoterapisi verildi. Mayıs 2021'de hastaya BU-CY (busulfan, siklofosamid) hazırlama rejimi ile HLA uyumlu kız kardeşinden allo-HSCT uygulandı. GvHD profilaksisi olarak siklosporin ve metotreksat kullanıldı. İzlemede kreatinin yüksekliği nedeniyle siklosporin kesildi ve mikofenolat mofetil profilaksisi başlandı. Nakil sonrası 51. günde ciltte eritemli ve kaşıntılı, kahverengi, madeni para büyüklüğünde lezyonlar ortaya çıktı. GvHD ön tanısı ile deri biyopsisi yapıldı ve grade 1 GvHD ile uyumlu saptanması üzerine hastaya prednizolon 0,5 mg/kg/gün dozunda verildi ve bir hafta sonrasında 1 mg/kg/gün dozuna yükseltildi. Hasta prednizolon tedavisinin 20. gününde, günde on defa olan ishal şikayeti ile başvurdu. Gaita mikroskopisinde bol miktarda eritrosit ve lökosit gözlemlendi. Dışkı incelemesinde rotavirüs, adenovirüs, Clostridium difficile toksini negatif ve parazit yumurtası bulunmadı. Kolonoskopik incelemeyi kabul etmeyen hastada grade 3 gastrointestinal GvHD düşünüldü ve tedaviye ruksolitinib 10 mg eklendi. Transplantasyon sonrası 103. günde ishal şikayeti azaldı, ancak CMV-DNA kopya sayısı 362.000 kopya/mL olarak bulundu. Daha sonra prednizolon dozu 0,5 mg/kg/gün'e düşürüldü ve günde iki kez 900 mg valgansiklovir eklendi. Steroid dozu azaltıldıktan (30 mg/gün) sonra hastanın ishali arttı ve valgansiklovire sekonder olduğu düşünülen sitopeniler gelişti; hastadan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra hastaya lityum karbonat (Lithuril[®]) 300 mg/gün dozunda başlandı. Lityum tedavisinin birinci haftasının sonunda ölçülen lityum düzeyi 0.4 mmol/L bulunması üzerine günlük doz 450 mg'a çıkarıldı. Doz artırımından iki gün sonra hastanın oral alımı azalmış, somnolans ve apati yakınmaları başlamış ve bu nedenle 300mg/gün dozunda lityum tedavisine devam edilerek hastaneye yatırılmıştır. Daha sonra ölçülen lityum düzeyleri 0,3 mmol/L'yi geçmemesine rağmen hastanın ishal şikayeti lityum tedavisinin 23. gününde tamamen kesildi. 29. günde somnolans şikayetinin devam etmesi ve ishal olmaması üzerine lityum tedavisi sonlandırıldı. Hasta nakil sonrası 220. günde olup takibe devam edilmektedir.

Bu olgu sunumunda akut gastrointestinal GvHD'li bir kadın hasta anlatılmaktadır. Ruxolitinib ve steroid ilaçları altında gelişen akut gastrointestinal GvHD'si, lityum ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. Lityum dozu günde 300 mg idi ve grade 2 yan etkiler görüldü. Bu olgu sunumunda, lityumun, literatürde mevcut tek pilot çalışmada belirtilen dozların altında bile etkili olabileceğini açıkladık.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, graft versus host hastalığı, lityum

■ Kaynaklar

- Steinbach G, Hockenbery DM, Huls G, Furlong T, Myerson D, Loeb KR, et al. Pilot study of lithium to restore intestinal barrier function in severe graft-versus-host disease. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183284.
- Takatsuka H, Iwasaki T, Okamoto T, Kakishita E. Intestinal graft-versus-host disease: mechanisms and management. *Drugs*. 2003;63(1):1-15.
- Kast RE. How lithium treatment generates neutrophilia by enhancing phosphorylation of GSK-3, increasing HIF-1 levels and how this path is important during engraftment. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(1):23-6.
- Martin PJ. How I treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2020;135(19):1630-8.
- Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2167-79.
- Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(8):1150-63.
- Kubera M, Bubak-Satora M, Holan V, Krol W, Basta-Kaim A, Roman A, et al. Modulation of cell-mediated immunity by lithium chloride. *Z Naturforsch C J Biosci*. 1994;49(9-10):679-83.

■ Akut Lösemi

P-12

Referans Numarası: 111

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE HLA-DPB1 UYUMUNUN SONUÇLARA ETKİSİ: BİR DONÖR ARAŞTIRMA TAKIMI (DART) ÇALIŞMASIMutlu Kasar¹, Meltem Kurt Yüksel², Klara Dalva³, Mutlu Arat³, Nurcan Özçelik³, Yener Koç⁴, Burcu Güngör⁵, Ali Ünal⁶, Serhat Çelik⁶, Zübeyde Nur Özkurt⁶, Emine Merve Savaş⁶, Mürvet Seda Aydın⁷, Mesut Göçer⁸, Erdal Kurtoğlu⁸, Can Boğa¹, Mahmut Yeral¹¹Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Kemik İliği Nakil Merkezi²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı³İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Merkezi⁴Medicana International İstanbul Hastanesi,⁵Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı⁶Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı⁷Ankara Şehir Hastanesi⁸Sbü Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), birçok hematolojik hastalık için küratif bir tedavi seçeneğidir. Nakil için temel şart HLA uyumlu bir donör bulunmasıdır. Donörde HLA 10/10 uyum (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) altın standarttır (1, 2). HLA-DPB1, kromozom 6p21.3'ün sınıf II bölgesinde HLA-DR ve HLA-DQ'ya sentromerik olarak yerleştirilmiş altıncı klasik HLA molekülüdür. HLA-DPB1, diğer sınıf II moleküllerle yapısal benzer ve oldukça polimorfiktir (IMGT / HLA veritabanı12). Tanımlanmış T hücre epitop gruplarına dayalı olarak hasta-donör eşleşmelerindeki tüm HLA DPB1 uyumsuzlukları izin verilen ve izin verilmeyen olarak sınıflandırılır. (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html>)

Literatürde toplam akraba dışı donör havuzunun % 70'i ya HLA-DPB1 uyumlu donörlerden ya da izin verilen HLA-DPB1 uyumsuz donörlerden oluşmaktadır. Yani %30'u izin verilmeyen HLA DPB1 uyumsuzluğu olan donördür (3). HLA-DPB1 lokusu için hasta-donör uyumsuzluğu heterojen hasta gruplarında hastalık relapsında azalma, relaps dışı mortalite ve akut ve kronik graft versus host hastalığında (GvHH) artma ile ilişkilendirilmiştir (4-6).

Bu çalışmada; akut lösemi hastalarında ulusal kök hücre donör bankasından HLA 10/10 veya 9/10 uyumlu donörler ile yapılan akraba dışı hematopoetik kök hücre nakillerinde hasta-donör HLA-DPB1 uyum durumunun belirlenmesi ve nakil sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma çok merkezli, retrospektif, kesitsel bir kohort çalışması olarak planlandı. Ocak 2018 – Aralık 2020 tarihleri arasında kapsadı. Türk Hematoloji Derneği Donör Araştırma Takımı (DART) çalışması olarak yürütüldü. Çalışmaya alınan her erişkin hasta-donör çiftinde nakil öncesi doku grubu teyit çalışmasında tespit edilen HLA-DPB1 uyumu veya uyumsuzluğu değerlendirildi. HLA-DPB1 uyumsuzlukları izin verilen ve

izin verilmeyen olarak belirlendi. HLA 10/10 veya 9/10 uyumlu donörler ile yapılan AHKN 'de hasta- donör HLA-DPB1 uyum durumunu analiz edilerek nakil sonuçlarına etkisi değerlendirildi.

Birinci ulaşım noktaları: 1 yılda tüm sağ kalım, nakil sonrası ilk 100 gün ve 180 günde akut GvHH gelişimi (grade 2-4 / grade 3-4), nakil sonrası 1 ve 2 yılda kronik GvHH gelişimi (sınırlı/yaygın), nakil sonrası ilk 1 yılda nüks dışı mortalite,

İkinci ulaşım noktaları ise; hasta-donör çiftlerinde HLA-DPB1 uyum durumunun belirlenmesi, kabul edilmeyen uyumsuzluğun oranı olarak belirlendi.

Sonuçlar: Çalışmaya 8 merkezden toplam 72 hasta kayıt edildi. 32 hasta-donör çifti 9/10 uyuma, 40 hasta çifti 10/10 uyuma sahipti. Çiftlerin 12 tanesi (%16.6) HLA-DPB1 için tam uyumlu, 38 tanesi (%52.7) izin verilen uyumsuz (permissive), 22 tanesi (%30.5) izin verilmeyen uyumsuzdu (nonpermissive) ve bu dağılım literatürle uyumlu. 10/10 uyumlu nakillerde 1. yılda sağ kalım oranı ve nüks dışı mortalite oranı, sırasıyla, izin verilen HLA-DPB1 uyumsuzluğuna sahip nakillerde %77.7 ve %11.1, izin verilmeyen HLA-DPB1 uyumsuz nakillerde %42.8 ve %21.4 olarak gerçekleşti. 9/10 uyumlu nakillerde ise 1. yılda sağ kalım oranı ve nüks dışı mortalite, sırasıyla, izin verilen HLA-DPB1 uyumsuz nakillerde %45 ve %20, izin verilmeyen uyumsuz nakillerde %62.5 ve %12.5 olarak gerçekleşti. Bu sonuçlarda HLA-DPB1 uyumunun nakil sonuçlarına olan etkisi 10/10 uyumlu grupta daha belirgindi. Graft versus host hastalığı için veriler ise çalışma devam ettiği için değişken bulundu.

Yorum: Bu çalışma, akut lösemi hastalarını içeren ve benzer hazırlama rejimi kullanılan homojen bir hasta grubunda yapıldı. Ara değerlendirme sonuçları, Türk toplumunda HLA-DPB1 uyumunun nakil sonrası yaşam parametrelerini etkileyebileceğini destekledi. Alt grup etkisinin daha iyi değerlendirilmesi için artan olgu sayısının önemli olduğu anlaşıldı.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, HLA-DPB1

Kaynaklar

1. Shaw BE, Arguello R, Garcia-Sepulveda CA et al. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2010 Aug;150(3):251-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08224
2. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? Haematologica. 2016 Jun;101(6):680-7. doi: 10.3324/haematol.2015.141119.
3. Fleischauer K et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. Lancet Oncol. 2012 April ; 13(4)
4. Moyer AM et al. Clinical outcomes of HLA-DPB1 mismatches in 10/10 HLA-matched unrelated donor-recipient pairs undergoing allogeneic stem cell transplant. Eur J Haematol. 2017 Sep;99(3):275-282.
5. Kamenaric MB et al. HLA-DPB1 matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation program contributes to a higher incidence of disease relapse. Hum Immunol. 2017 Nov;78(11-12):665-671
6. Shaw BE et al. Clinical importance of HLA-DPB1 in hematopoietic cell transplantation. Tissue Antigens. 2007 Apr;69 Suppl1:36-41

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri

	HLA 9/10 uyumlu n:32	HLA 10/10 uyumlu n:40
Hastalık		
AML	18	24
ALL	14	16
Hasta – donör cinsiyet		
Erkek – Erkek	13	19
Erkek – Kadın	4	6
Kadın – Erkek	7	12
Kadın – Kadın	7	3
9/10 Nakillerde Uyumsuz lokus		
HLA-A	25	-
HLA-B	5	-
HLA-C	1	-
HLA-DR	0	-
HLA-DQ	1	-
HLA-DPB1 Eritop uyumu		
Tam uyumlu	4	8
İzin verilen uyumsuzluk	20	18
İzin verilmeyen uyumsuzluk	8	14
Kök hücre kaynağı		
Kemik İliği	0	0
Periferik Kan	32	40
Hazırlık Rejimi		
Myeloablative	26	32
Nonmyeloablative	6	8
GvHD profilaksi		
Kalsinörin İnhibitörü	24	28
Metotreksat	10	25
Mikofenolat Mofetil	22	14
Antitümör globülin	3	11
Posttransplant siklofosfamid	19	12

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-13

Referans Numarası: 112

TEDAVİYE YANITSIZ ANJİÖDEM İLE PREZENTE OLAN RİNOSEREBRAL MUKORMİKÖZİS; OLGU SUNUMU

Ünal Atas¹, Ece Vural¹, Fadime Nurcan Alhan¹, Utku İltar¹, Orhan Kemal Yücel¹, Ozan Salim¹, Levent Ündar¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Zigomiçetes sınıfından mucorales türlerinin neden olduğu mukormikozis, kandidiyazis ve aspergillozisten sonra üçüncü sırada yer alan invaziv mantar enfeksiyonudur. Nadir görülen mukormikozis için başta hematolojik maligniteler olmak üzere kök hücre nakli, steroid kullanımı ve kontrolsüz diyabet risk faktörlerindedir. En sık tutulum şekli rinoserebral olup pulmoner, kutanöz veya gastrointestinal tutulum ile kendini gösterebilir. Burada, akut myeloid lösemi (AML) nedeniyle yapılan allojenik kök hücre nakli (AKHN) sonrası remisyonda izlenen olguda görülen, anjiödem ile prezente mukormikozisten bahsedilmektedir.

Olgu: 29 yaşında kadın hasta Ocak 2021'de onkoloji kontrolünde pansitopenisi olması nedeniyle tarafımıza yönlendirilmiş. Hastanın yaklaşık 5 yıl önce sol dizdeki kitleden osteosarkom tanısı aldığı ve operasyon geçirdiği öğrenildi. Kemoterapi sonrası remisyonda izlenen hasta, bir yıl önce akciğerdeki tek odak metastazına küratif radyoterapi almış. Yapılan ileri incelemeler sonrası hastaya trizomi 8 eşlik eden orta risk AML tanısı konuldu. SARS-CoV-2 pandemi süreci ve daha önce kemoradyoterapi öyküsü göz önüne alınarak hastaya 5+2 indüksiyon kemoterapisi ve remisyon sonrası 3 kür IDAC (2x1 gr/m²) kemoterapisi verildi. Ardından tam uyumlu Türk kök donöründen myeloablative (Fludarabin+Busulfan) hazırlama rejimi ve ATG

kullanılarak AKHN yapıldı. Graft-versus-host-hastalığına (GVHH) yönelik metotretksat ve siklosporin kullanılan hastada nakil sonrası 50. günde metilprednizolon ile kontrol altına alınabilen derece-2 gastrointestinal GVHH gelişti.

Hastamiz, nakil sonrası 3. ayda, metilprednizolonun yeni kesildiği dönemde, sol dizinde septik artrit ve pansitopeni gelişmesi nedeniyle yatırıldı. Kemik iliği remisyonunda ve tam kimerik olan hastada transfüzyon sonrası pulmoner yüklenme bulguları gelişti. Yoğun bakım takibine alınan ve sepsis ilişkili non-iskemik kardiyomyopati (Takatsubo kardiyomyopatisi) teşhisi konulan hasta uygun tedaviler sonrası servis takibine alındı. Hastanın sitopenileri de enfeksiyonun kontrolü sonrası düzeldi. Ancak takiplerinde CMV viremi gelişmesi üzerine tedavisine valgansiklovir eklendi. CMV-PCR düzeyi 10 günde kontrol altına alınan hastada valgan-siklovire bağlı tekrar nötropeni gelişti. Valgansiklovir kesildikten sonra sitopenilere yönelik GCSF ve aralıklı replasman tedavileri uygulanan hastada anjiödem gelişti. Başta antihistaminiklere yanıt veren hastanın anjiödem kliniğinde, gözleri de kapanacak şekilde, progresyon oldu (Resim-1A). İlgili bölüm görüşü alınan hastanın yapılan tetkiklerinde C3, C4, C1q inhibitör ve fonksiyon düzeyleri normal saptandı. Üç farklı antihistaminik, montelukast ve metilprednizolon (2x16 mg) tedavisinden fayda görmeyen ve şüpheli tüm ilaçları kesilen hastanın bir süre sonra sert damak kısmında hiperemi gelişti. Paranasal BT'sinde kronik sinüzit dışında ek bulgusu olmayan hastadan burun sürüntüsü ve sert damak biyopsisi alındı. Mukormikozis şüphesiyle amfoterisin-B başlanan hastanın sert damağında siyah pigmentasyon (Resim-1B) ve sağ maxiller sinüs üzerinde ele gelen sertlik gelişti. MR'ında sağ paranasal sinüsteki lezyonu belirgin olan hasta operasyona alındı (Resim-2). Kulak burun boğaz bölümü ve çene cerrahisinin birlikte debrütman yaptığı hastamızın antibiyoterapi altında yoğun bakımda takibi devam etmektedir.

Tartışma: Tanısını koymak bazen güç olan ve erken tanı için şüphe gereken mukormikozisin mortalite oranları, alta yatan hastalığa ve mukormikozun şekline bağlı olarak %100'e yakındır. Başarılı bir sonuç için alta yatan kolaylaştırıcı faktörlerin ortadan kaldırılması, cerrahi ve amfoterisin B ile birlikte erken teşhis gereklidir. İlginç şekilde nedeni açıklanamayan ve tedavilerden fayda görmeyen anjiödem tablosu sonrası hastamızda mukormikozis saptandı. Remisyonunda olsa da siklosporin kullanımı, hem sepsis hem ilaç ilişkili nötropeni gelişmesi, farklı nedenler ile metilprednizolon kullanımı hastamızdaki kolaylaştırıcı risk faktörleri olarak göze çarpmaktadır.

Anahtar kelimeler: Anjiödem, Mukormikozis, Akut miyeloid lösemi, Kök hücre nakli.

Kaynaklar

1. Fadhel M, Patel SV, Liu E, Fune L, Wasserman EJ, Asif A. Disseminated Pulmonary with Isolated Muscular Mucormycosis in an Acute Myeloid Leukemia Patient: A Case Report and Literature Review. Am J Case Rep. 2019 Aug 16;20:1210-1215.
2. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. Clin Microbiol Infect. 2004 Mar;10 Suppl 1:31-47.
3. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica. 2017 Mar;102(3):433-444.

■ Lenfoma

P-14

Referans Numarası: 116

RELAPS/REFRAKTER HODGKİN LENFOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ VE SONRASI BRENTUKSİMAB VEDOTİN KULLANIMI

Merve Kestane¹, Osman Akıdan¹, Derya Selim Batur¹, Ceyda Özçelik Şengöz¹, Emre Aksu¹, Nergiz Erkut¹, Özlen Bektaş¹, Mehmet Sönmez¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Relaps/refrakter Hodgkin Lenfoma (HL) tedavisinde kontrendikasyon yoksa yüksek doz kemoterapi sonrası olog hematopoietik kök hücre nakli etkin bir tedavidir. Nakil sonrası hastaların yaklaşık %40'ında hastalık progresyonu izlenirken, yüksek risk varlığında sağkalım oranları belirgin olarak azalmaktadır. Son yıllarda CD30 monoklonal antikör- ilaç konjugatı

brentuksimab vedotin (BV) ve check point inhibitörü nivolumab'ın kullanımına girmesi ile relaps/refrakter hastaların prognozunda belirgin düzelmeye izlenmiştir. BV'in HL'de gerek ilk sıra tedavide gerekse relaps/refrakter hastalarda kullanımında yanıt oranlarını artırdığı ve progresyona kadar geçen süreyi uzattığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada relaps/refrakter HL'li hastalarda olog kök hücre nakli öncesi ve sonrası tek ajan olarak BV kullanımının prognoza etkisi değerlendirildi.

Çalışmamızda son 4 yıl içinde olog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN) öncesi ve sonrası tek ajan BV tedavisi alan 10 relaps/refrakter HL'li hastanın tedavi yanıtları değerlendirildi. Hastaların 6'sı kadın, 4'ü erkek ve ortalama yaş 38 ±17 idi. 1 hasta primer refrakter, 3 hasta geç relaps, 6 hasta erken relaps olup, kurtarma tedavisi olarak ifosfamid, karboplatin, etoposid (ICE %60) ve deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (DHAP %40) uygulandı. Tedavi yanıtları PET-CT ile değerlendirildi. Tam yanıt elde edilen 3 hastaya olog hematopoietik kök hücre nakli sonrası 8 kür BV konsolidasyon tedavisi verildi ve takiplerde tam remisyon devam ederken, çok iyi kısmi yanıt sonrası hematopoietik olog kök hücre nakli yapılan 4 hastanın ikisi 16 kür BV konsolidasyon tedavisi sonrası tam yanıt ile takip edilirken; bir hastada 3 kür, bir hastada ise 8 kür BV sonrası progresyon gelişti. Kısmi yanıt elde edilen 3 hastaya olog hematopoietik kök nakli öncesi (2 kür) ve sonrası 8 kür BV tedavisi verildi. Hastalarda 4 kür BV sonrası tam yanıt elde edildi. Takip edilen hastalarda ciddi yan etki gözlenmedi. Sadece bir hastada tedavi bırakılınca düzelen periferik nöropati saptandı.

Sonuç olarak relaps/refrakter HL'li hastalarda OHKHN öncesi ve sonrası BV kullanımı yanıt oranlarını artırıp ve progresyona kadar süreyi uzatırken, kurtarma tedavisi sonrası parsiyel yanıtı hastalarda OHKHN öncesi ve sonrası BV kullanımı yanıt derinliğini belirgin olarak artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: HODGKİN LENFOMA, BRENTUKSİMAB VEDOTİN, OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ

Kaynaklar

- 1- Scott LJ. Brentuximab Vedotin: A Review in CD30-Positive Hodgkin Lymphoma. Drugs. 2017 Mar;77(4):435-445
- 2- Nikolaenko L, Nademanee A. Brentuximab vedotin and its use in the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma. Future Oncol. 2020 Oct;16(29):2273-2282.
- 3- Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2020 Aug;95(8):978-989.
- 4- Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Surenda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J; AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2015 May 9;385(9980):1853-62.

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-15

Referans Numarası: 119

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ADANA ERİŞKİN KEMİK İLİĞİ NAKLİ MERKEZİ AKTİVİTESİ: 17 YILLIK TEK MERKEZ SONUÇLARI

Hakan Özdoğru¹, Can Boğa¹, Mahmut Yeral¹, İlknur Kozanoğlu¹, Mutlu Kasar¹, Süheyl Asma¹, Cem Kis¹, Nurhilal Büyükkurt¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi, Adana, Türkiye

Giriş: Türkiye, hematopoietik kök hücre nakli merkezlerinin aktivitesi bakımından Avrupa ülkeleri arasında önemli bir yere sahiptir. Bir kalite yönetim sistemi uygulanması ve bununla ilişkili olarak sonuçların periyodik olarak değerlendirilmesi, merkezlerin ürettiği hizmetin etkinliği artırılabilir.

Amaç: Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Adana Kemik İliği Nakli Merkezinin 17 yıllık nakil aktivitesinin sonuçlarının analiz edilmesi amaçlanmaktadır.

Metod: Bu çalışma, geriye dönük ve tek merkezli bir kayıt çalışması olarak tasarlandı. Akreditasyon dönemi öncesi olan 2004-2010 ve akreditasyon sonrası 2011- 2021 yıllarını kapsayan hematopoietik kök hücre nakli sonuçları, yaşları 16-75 y arasında, 423'ü (%41.9) kadın 1111 hastada değerlendirildi. 2010 yılı öncesine ait veriler hasta dosyalarından, 2010

yılı ve sonrasına ait veriler ise uluslararası standartları karşılayan PRANA Elektronik Sağlık Kayıt Sisteminden (Monad, Nucleus, sürüm 9.35.59, Ankara) toplandı.

Sonuçlar: Hasta takibi bakımından Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubuna kayıtlı merkezlerin ortalama eğrisi üzerinde bir değere ulaşıldı (otolog nakiller için düzenli takip edilen olgular 1 yılda >90, allojenik nakiller için >90). Hastalıklara göre ilk üç sırayı 326 (%32.5) olgu ile multiple myeloma (MM), 177 (%17.5) olgu ile akut myeloblastik lösemi (AML/MDS) ve 152 (%15) olgu ile Hodgkin dışı lenfoma (HDL) oluşturdu. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, 1 yıllık genel yaşam (GY) %81, hastaliksız yaşam (HY) ise %76 bulundu. Hastalıklara göre değerlendirildiğinde, 1 yılda genel yaşam oranları AML/MDS olgularında %74, orak hücre hastalığı (%95), Hodgkin lenfoma (%89), Hodgkin dışı lenfoma (%77) multiple myeloma (%91), prekürsör lenfoid neoplazm (%66), kemik iliği yetersizliği (%71), solid tümör (%37), kronik lenfositik lösemi (%91) ve myeloproliferatif hastalık olgularında (%88) olarak bulundu. Bir yıllık nüks dışı mortalite oranları ise AML/MDS olgularında %12, MM % 0, NHL %13, ve prekürsör lenfoid neoplazm olgularında (%14) olarak tespit edildi.

Yorum: Bu çalışmada elde edilen sonuçların, kalite yönetim planında belirtilen ölçütleri karşıladığı anlaşılmaktadır. Sonuçların daha da iyileştirilmesi için eğitim faaliyetleri'nin ve standart iş akışı'nın ara verilmeden sürdürülmesinin gerekli olduğu anlaşılmaktadır

Anahtar kelimeler: Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Assessment, Outcome

Kaynaklar

- 1-<https://www.ebmt.org/registry/data-collection>
- 2-Ozdogu H, Boga C, Asma S, Kozanoglu I, Gereklioglu C, Yeral M, Buyukkurt NT, Solmaz S, Korur A, Aytan P, Maytalan E, Kasar M. Organ damage mitigation with the Baskent Sickle Cell Medical Care Development Program (BASCARE).Medicine (Baltimore). 2018 Feb;97(6):e9844.

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

P-16 Referans Numarası: 121

ORAK HÜCRE HASTALIĞINDA COVID-19 ENFEKSİYONU KLİNİK SEYRİNİN SAĞLIK PROFESYONELLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Can Boğa¹, Süheyl Asma¹, Göksel Leblebisatan², Nazan Şen³, Anıl Tombak⁴, Yusuf Ziya Demiroğlu⁵, Mahmut Yeral¹, Şule Akın⁶, Hasan Yeşilgöçer⁷, Mehmet Ali Habeşoğlu¹, Anış Arıboğan⁶, Mutlu Kasar¹, Aslı Aslı Korur¹, Hakan Özdoğu¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁴Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

⁵Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁶Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, anestezi Ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁷Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Giriş: Küçük damar iskemisi ve sürekli bir yangı sonucunda gelişen endotel hücre hasarı ve organ rezervlerinin azalması sebebi ile orak hücre hastalarında COVID-19 enfeksiyonu'nun yıkıcı sonuçlar doğurması kuvvetle beklenmektedir. Ancak bu konuda çalışmalar sınırlıdır.

Amaç: Bu çalışmada, organ hasarını azaltma ve klinik bakım iyileştirme programı (BASCARE) kapsamında, erişkin orak hücre hastalarında COVID-19'un klinik seyrinin, sağlık profesyonelleri ile karşılaştırılması amaçlandı.

Metod: Bu çalışma geriye dönük, çok merkezli ve kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Haziran 2020 ile Ocak 2021 döneminde çalışma grubu olarak, yaşları 18-64 y arasında 39 orak hücre hastası ve kontrol grubu olarak ise yaşları 21-53 y arasında 121 sağlık çalışanı çalışmaya alındı. Veriler, BASCARE programı kapsamında orak hücre hastalarının kaydedildiği PRANA Elektronik Sağlık Kayıt Sisteminden toplandı (Monad, Nucleus 9.35.59, sürüm, Ankara). Diğer hastaların verileri Elektronik Hastane Veri Kayıt Sisteminden veya hasta dosyalarından toplandı.

Sonuçlar: Orak hücre hastalığı grubunda COVID-19 kaba oranı %9 iken, aynı dönemde sağlık profesyonellerinde %23 bulundu. Semptomlar

arasında ateş, koku ve tat kaybı hasta grubunda sağlık çalışanlarına göre daha belirgindi. İki grup arasında pnömoni gelişimi, hastaneye yatış ve entübasyon ihtiyacı açısından anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (%43'e karşı %5, P <0,00001; %26'ya karşı %7, P = 0,002; ve %10'a karşı %1, P = 0,002, sırasıyla). Orak hücre hasta grubunda koruyucu olarak verilen düşük moleküler ağırlıklı heparin ve salisilat kullanımı, sağlık profesyonelleri grubuna göre daha fazla kullanıldı (%41'e karşı %9 ve %28'e karşı %1; her ikisi için P <0,0001). Üç aylık mortalite oranı hasta grubunda %5, sağlık profesyonelleri grubunda 0 olarak gösterildi. Orak hücre hasta grubunda bir hasta sürekli solunum desteğine bağımlı hale geldi. Kaybedilen birinci olguda ölüm nedeni akut göğüs sendromu, ikinci olguda ise karaciğer nekrozu ve çoklu organ yetmezliği idi.

Yorum: Bu gözlemler orak hücre hastalarında COVID-19'un seyrinin daha olumsuz olabileceği beklentisini destekledi. Orak hücre hastalarına uygulanan BASCARE klinik bakım geliştirme programı COVID-19 ilişkili olumsuz sonucu değiştiremedi.

Anahtar kelimeler: Sickle Cell Disease, COVID-19 Virus Disease

Kaynaklar

1. Ozdogu H, Boga C, Asma S, Kozanoglu I, et al (2018) Organ damage mitigation with the Baskent Sickle Cell Medical Care Development Program (BASCARE). Medicine (Baltimore). 2018;97(6):e9844.
2. Karacaoglu PK, Asma S, Korur A, Solmaz S, et al (2016) Mediterranean region sickle cell disease mortality trial: retrospective multicenter cohort analysis of 735 patients. Ann Hematol 95(6):993- 1000.
3. Koçak R, Alparslan ZN, Ağrıdağ G, et al.(1995) The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. Eur J Epidemiol 11(2):181-184.
4. Conran N, Belcher JD. Inflammation in sickle cell disease (2018) Clin Hemorheol Microcirc 68(2-3):263-995
5. Bilgin E, Ertenli AI (2021) Proposal of a new nomenclature for the underlying pathogenetic mechanism of severe Coronavirus Disease-19: "Inflammatory Thrombosis with Immune Endotheliitis-ITIE" Rheumatol Int 41(3):679-680.
6. McCloskey KA, Meenan, Hall R, Tsitsikas DA. COVID-19 infection and sickle cell disease: a UK centre experience (2020) Br J Haematol190(2):e57-e58.
7. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Melita H (2020) The Controversy of Renin-Angiotensin-System Blocker Facilitation Versus Countering COVID-19 Infection J Cardiovasc Pharmacol 76(4):397-406.

■ Akut Lösemi

P-17 Referans Numarası: 24

POST TRANSPLANT SONRASI . 1.YILINDA Kİ TUTULUMU (-) LEPTOMENİNGEAL TUTULUM İLE PREZENTE B-ALL OLGU SUNUMU

Şebnem İzmir Güner¹, Gönül Gündoğdu¹, Fehmi Hindigiller², Müzeyyen Aslaner Ak³, Esra Kaytan Sağlık⁴, Özdiil Başkan⁵

¹Memorial Şişli Hastanesi (Hematoloji Ve Erişkin Kit Ünitesi)

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi (İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı)

³Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi (İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı)

⁴Memorial Şişli Hastanesi (Radyasyononkolojisi Bölümü)

⁵Memorial Şişli Hastanesi (Radyoloji Bölümü)

Giriş: Leptomeningeal tutulum İmmatür lenfoid seri hücrelerden kaynaklanmaktadır. Bu durum Akut Lenfoid hastaların %5-10'unda görülür. Fakat bu hastamızda Nakil öncesi tedavi sürecinde hiçbir şekilde Leptomeningeal tutulum gözlenmemiş olup, Nakil sonrası 1. yılda Kemik iliği tutulumu olmaksızın Leptomeningeal tutulum olduğu gözlenmektedir .

Olgu Sunumu: Temmuz 2020'de Halsizlik, Çabuk yorulma, Ciltte solukluk, Yüksek ateş, Baş ağrısı şikayetleri olan, 20 yaşında S.C.Y isimli erkek hasta başvurduğu hastanede pansitopeni saptanınca ileri tetkiki,tanı ve tedavi amacı ile merkezimize yönlendirilmiştir. Yapılan Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde t(9;22) PCR negatif olan Pre-B Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı konulmuştur.

Hypercvad 1A+1B tedavisi uygulanan hastanın İndüksiyon sonrası remisyon girme süresi >4 hafta olması ve tanı anında t (9;22) PCR negatif olması, BOS tutulumu olmaması nedeniyle Ph negatif TR1 yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir.Yapılan Aile içi taramasında 6/6 HLA tam uyumlu

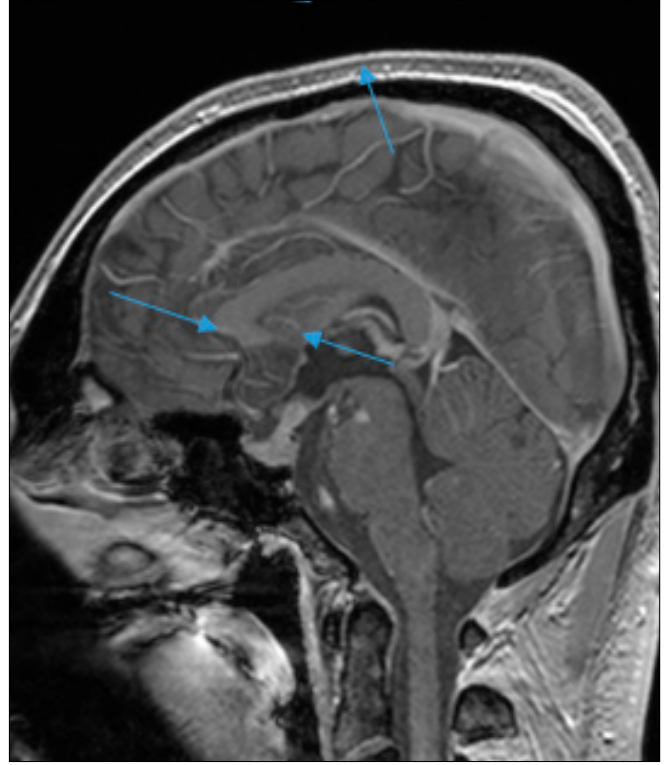
vericisi olmadığından Akriba Dışı Tarama başlatıldı, Tarama süreci devam eder iken hastaya ek olarak Hypercvad 2A tedavisi uygulandı. remisyon hali devam eden hastaya Fludarabine+Siklofosfamide + Busulfan + siklosporin hazırlık (RIC) rejimi uygulanarak 04/11/2020 tarihinde 10/12 HLA uyumlu, 03/04/1987 doğum tarihli, cinsiyet uyumlu, Minör Mistmach Kan grubu uyumsuz (Hasta Kan grubu: AB Rh(+) pozitif, Donör Kan Grubu : A Rh (+) pozitif), iyi uygun aile dışı vericiden Allogeneik HPKHN yapıldı. Hastaya yapılan rutin takiplerde Akut veya Kronik GVHD gelişmemiş olup, Graft kaybı da gözlenmemiştir. (Nakil sonrası 30,60,90. Günlerde %100 Kimerizm)

Post transplant 1. yılında Sol ve sağ alt etremitede paropleji, Sağ kolda hareket kaybı yok, Sol kolda %50 oranında hareket ve his kaybı var, İmmobil. Bilinci açık, oryante, koopere, sağ göz kapağında hafif düşme ve bulanık görme mevcut olduğu, Sol gözde de sıkıntı olmadığı tespit edilen hastaya yapılan Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi sonucunda Nüks saptanmaması üzerine çekilen görüntülemelerde Leptomeningeal tutulum lehine bulgu saptanması üzerine 26/10/2021 tarihinde alınan BOS'da Pre B-ALL ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

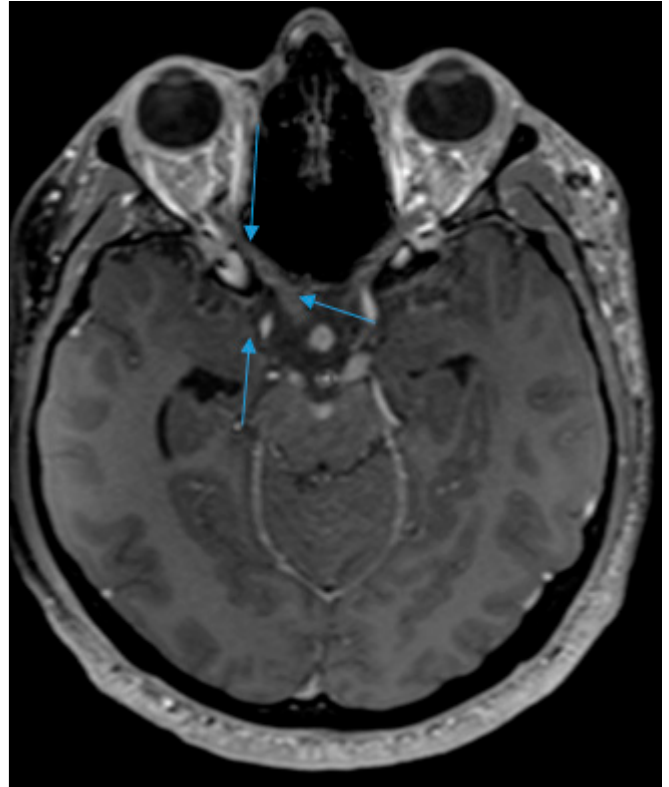
Bunun üzerine Hastaya 2 kür MATRİXX kemoterapi protokolü uygulandı. Bu süre zarfında İmmobil olan hastaya Fizik Tedavi seanları da yapıldı. 2 kür MATRİXX tedavisi tamamlanan hastaya ek olarak Kranio-spinal alanına radikal RT, CT simülasyonu takibe 6X-fotonlarla IMRT planlama tekniği ile Truebeam cihazında 09-31/12/2021 tarihinde 19 fraksiyonda 3420 cGy uygulandı. Tedavi boyunca 19 kez digital portal görüntüleme alındı. İmmobilizasyon amaçlı Termoplastik maske + T-board kullanıldı. Tedavi sonrasında, radyolojik görüntülemelerde ve BOS patalojisi incelemesi ile remisyon sağlandı. Yaklaşık 2 ay süren tedavi sonunda hasta normal fonksiyonlarına döndü. Hastaya Akriba Dışı Donör bulunmuş olup, CYBU (Myeloablative) hazırlık rejimi ile İyi uygun Akriba Dışı donörden Allogeneik Kök Hücre Nakil yapıldı.

Tartışma: Olgumuz; BOS tutulumu olmayan Yüksek riskli bir hasta olmasına rağmen uyguladığımız Hypercvad Kemoterapi protokolü ile remisyon sağlanmış olan hastamız MUD HPKHN sonrası 1. yılında Kemik iliği tutulumu olmaksızın Leptomeningeal tutulum ile nüks olduğu gözlenmiştir. Hastaya MSS geçişi yüksek olan MATRİXX kemoterapi protokolü ve Kranio-spinal alanına radikal Radyoterapi uygulaması ile paroplejisi dramatik olarak düzelmiştir. Kliniği düzelen hastaya Myeloablative hazırlık (CYBU) İLE MUD HPKHN yapılmıştır. Hastanın takipleri devam etmektedir.

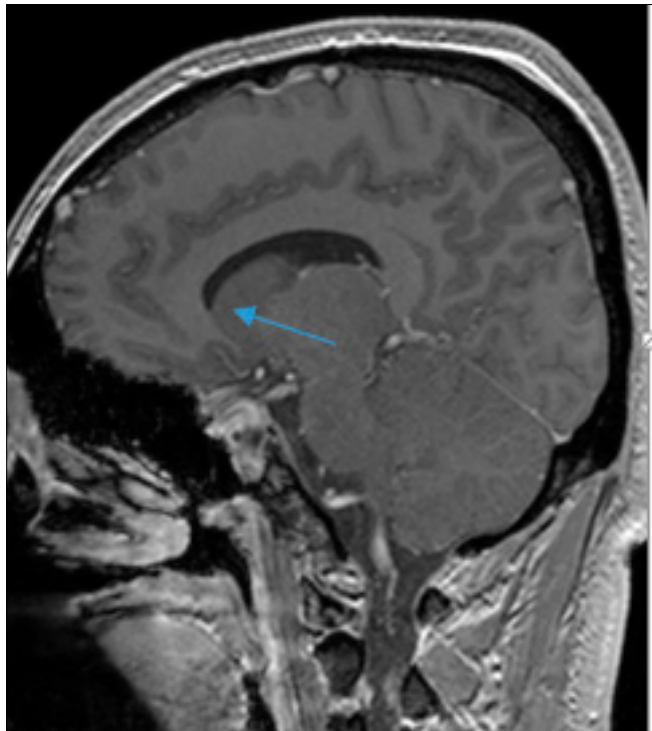
Anahtar kelimeler: PRE B-ALL leptomeningeal tutulum



Kranial tutulum



Kranial tutulum



Kranial tutulum

■ Minimal Kalıntı Hastalık, Tolerans, Kimerizm ve Bağışıklık Sulandırması

P-18 Referans Numarası: 125

İKİ VAKA NEDENİ İLE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE GEÇ SİTOPENİ

Boran Yavuz¹, Elçin Erdoğan Yücel¹, Aylin Fatma Karataş¹, Serkan Güven¹, Fatih Demirkan¹, İnci Alacacıoğlu¹, Güner Hayri Özsan¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Sitopenilerin gelişmesi allojenik kök hücre nakli (AKHN) sonrası oluşabilecek komplikasyonlardandır[1]. Geç dönemde ortaya çıkan sitopeniler otoimmün süreçler, greft kaybı, enfeksiyonlar gibi pek çok nedenle ortaya çıkabilmektedir. Biz AKHN sonrası geç dönem sitopenisi geliştiren iki vakamızı sunuyoruz.

Vaka A: 35 yaşında kadın hastaya Haziran 2020'de orta riskli akut miyeloid lösemi (AML) teşhisi konulmuş ve 2 adet 7+3 remisyona induksiyon tedavisi sonrası tam uyumlu erkek kardeşinden allojenezik kök hücre nakli (AKHN) için tarafımız yönlendirilmiş. Hasta ile olası risk ve faydalar konuşularak hasta nakil listesine alındı. Hastanın remisyona induksiyon tedavisi sırasında drenaj gerektiren inguinal ve aksiller apse hikayesi olması nedeni ile fludarabin+busulfan ile non-miyeloablative hazırlık rejimi verilerek ve greft-versus-host hastalığı (GVHD) profilaksisi için siklosporin ve metotreksat ile tam yanıt altında Ekim 2020'de allojenezik kök hücre nakli yapıldı. 12. Günde nötrofil, 16. Günde trombosit engraftmanı sağlandı. Takibinde GVHD izlenmeyen hastanın 182. Günde siklosporin dozu azaltılmaya başlandı. 210. Günde bakılan kimerizm %94,5 donör tipinde görüldü. 240. Günde ateş şikayeti ile acile başvuran hastada pansitopeni tesbit edildi. Antibiyoterapi verilen hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonu hiposellüler saptandı, hastalık nüksü izlenmedi. Hastaya immün sitopeni ön tanısı ile 1 mg/kg steroid başlandı, sitopenide kısmi düzelme görüldü. Bu süreçte hastada mikst kimerizm saptandı (%32 donör). Hastaya haftalık artan dozlarda toplam yaklaşık 11×10^6 /kg CD34+ hücre ve eşlik eden T lenfosit popülasyonu ile donör lenfosit infüzyonu yapıldı. Bununla beraber takipte sitopenisi düzelen hastada tam greft kaybı izlendi. Hasta remisyonunda izleme devam etmektedir. **Vaka B:** 53 yaşında kadın hastaya Mayıs 2021'de Philadelphia kromozomu (Ph) pozitif akut lenfoblastik lösemi teşhisi konuldu. 2 kür kemoterapi ve tirozin kinaz inhibitörü içeren remisyona induksiyon tedavisinden sonra tam uyumlu erkek kardeşinden azaltılmış yoğunluklu fludarabin+busulfan rejimi ile Eylül 2021'de AKHN yapıldı. Nakil sonrası 1. Ayda %85 donör kimerizmi tesbit edildi. Siklosporin tedavisi altında mikroanjyopatik hemolitik anemi tablosu gelişmesi üzerine mikofenolat mofetil tedavisine geçildi bunun yanı sıra sistemik steroid tedavisi başlandı. Steroid tedavisinin azaltılmasıyla birlikte naklin 100. Gününde hasta kol ve bacaklarda yaygın döküntü ve pansitopeni nedeniyle yatırıldı. Yapılan cilt biyopsisinde greft-versus-host hastalığı ile uyumlu olduğu görüldü. Kemik iliği incelemesinde hiposellülerite izlendi. Kimerizm incelemesinde %79 donör kimerizmi izlendi. Steroid tedavisinin dozu yeniden artırıldı, hastaya $0,7 \times 10^6$ /kg CD34+ hücre ve $0,5 \times 10^8$ T lenfosit ile DLI uygulandı. Takibinde hastanın sitopenilerinin düzeldiği görüldü. Yeniden yapılan kimerizm incelemesinde %99 donör kimerizmi görüldü.

Sonuç: AKHN sonrası gelişen geç başlangıçlı sitopeni tablolarında alta yatabilecek nedenler ayrıntılı olarak incelenmelidir. Bu sitopenilerin fizyopatolojisinde iki immün sistemin "çatışması" rol oynayabilmektedir. Bu durumda terapötik hedef hastanın donör kimerizmine yönlendirilmesi olmalıdır. Bunun için immünyüpresif tedavinin düzenlenmesi ve donör lenfosit infüzyonları kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: allojenezik kök hücre nakli, kimerizm, sitopeni

Kaynaklar

- Lucas, G., et al., Late onset cytopenias following haematopoietic stem cell transplant associated with viral infection and cell specific antibodies. *Transpl Immunol*, 2017. 41: p. 32-36.

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-19 Referans Numarası: 26

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ERİTROİD SERİ ÖNCÜLLERİNDE VAKÜOLİZASYON

Duygu Yılmaz¹, Nevin Yalman¹, Çetin Timur¹, Aslı Dağdeviren Ercan¹, Tülin Şimşek¹, Mustafa Asım Yörük¹

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kit Ünitesi, Abd

Giriş: Eritroid seri öncüllerinde vaküolizasyon; myelodisplastik sendromlar, Pearson Sendromu, sideroblastik anemi, kloramfenikol toksisitesi, alkol intoksikasyonu, linezolid toksisitesi, bakır eksikliği, riboflavin eksikliği ve nadir olarak folik asit eksikliğine bağlı olarak görülen bir tablodur. Biz hematopoietik kök hücre nakli sonrası folik asit eksikliği ve linezolid toksisitesine bağlı eritroid seri hücrelerinde azalma ve pronormoblastlarda vaküolizasyon geliştiren bir olgumuzu sunuyoruz.

Olgu: Pre BALL tanılı (8 yaş, erkek), TEL/AML1+ hastada erken medüller ve merkezi sinir sistemi relapsı gelişti. Hastaya relaps HR ALL protokollerine uygun kemoterapi uygulandıktan sonra tam remisyondayken (CR2), hazırlık rejimi olarak: boost kranyal ışın (2x150)2gün, TBI (2x200)3 gün + VP16 (60mg/kg) + ATG(tavşan)15mg/kg verildikten sonra akraba olmayan uygun vericiden MUD(11/12) (TÜRKÖK) CD34+ seleksiyonu sonrası periferik kök hücre nakli uygulandı (CD34+ hücre sayısı: 7.1×10^6 /kg, CD3+ hücre 1.3×10^7). GVHD profilaksisi olarak: MTX (10mg/m² x3) + CSA 3mg/kg/gün verildi. Donör ile alıcı arasında ABO inkompatibilite yoktu (BRh+). Hastada nakil sonrası +15. günde nötrofil ve +22. günde trombosit engraftmanı oluştu. +25. günde grade 2, Graft versus host hastalığı (GvHH) görülen hastaya steroid tedavisi (2mg/kg) başlandı. +29.gün şiddetli baş ağrısı, mide bulantısı, generalize konvulsiyon ve hipertansiyon gelişti; difüzyon MRI Press ile uyumlu bulgu+, EEG'de aktivite artışı+ tespit edildi; hastaya posterior reversible ensefalopati sendromu(Pres) tanısı kondu ve yoğun bakıma alındı. Üç gün sonrası genel durumunun düzelmesi ve kaptoiril, dideral, kepra devam edilmek üzere servise geri alındı.

Hastaya anemi nedeniyle +8, +13, +26 ve +33. günlerinde eritrosit replasmanı verildi; +34. gün hemoglobin:10.1 g/dL, hematokrit: %27.7, eritrosit: 3.59×10^6 /uL, MCV: 77.2 fL MCH: 28.7 pg, Ret: %0.27 idi. Hastadan alınan kemik iliği aspirasyonu incelemesinde eritroid seride azalma (Myeloid/Eritroid hücre oranı: 6/1) ve kemik iliği morfolojisinde normoblastlarda vaküolizasyon tespit edildi. Hastanın eritroid seride azalma, anemi ve retikülosit değerinin düşük olması nedeniyle etiyolojiye yönelik tetkikler istendi: eritropoietin: 61.3 mIU/mL (4.3- 29 mIU/mL), vitamin B12: 884.0 pg/mL (197 - 866), folik asit:3.12 ng/mL (8.6-37.7), vitamin B2:136 ug/L (127 - 370 ug/L), bakır: 99 ug/dL (75 - 153 ug/dL), ferritin:3959ng/mL olarak bulundu. Bu süreçte hastanın linezolid tedavisi aldığı ve rutinde verilmekte olan folik asit tedavisinin kesildiği anlaşıldı. Folik asit düzeyi çok düşük bulunan hastaya folik asit replasmanı başlandı ve kullanılan linezolid tedavisi kesildi. Takiplerinde retikülositozu oldu ve kan değerlerinde yükselme görüldü. +60. gün, 90 ve 180.gün yapılan kontrol kemik iliği aspirasyonunda normoblastlardaki vaküolizasyonun kaybolduğu ve eritroid serinin tüm elemanlarında artış gözlemlendi.

Sonuç: Eritroid seri öncüllerinde vaküolizasyon nadir de olsa görülebilmektedir. Alta yatan etiyolojilerin tespit edilip, bunlara yönelik uygun replasman tedavisi veya toksik ilaç değişikliğinin yapılması sonrası düzelmektedir.

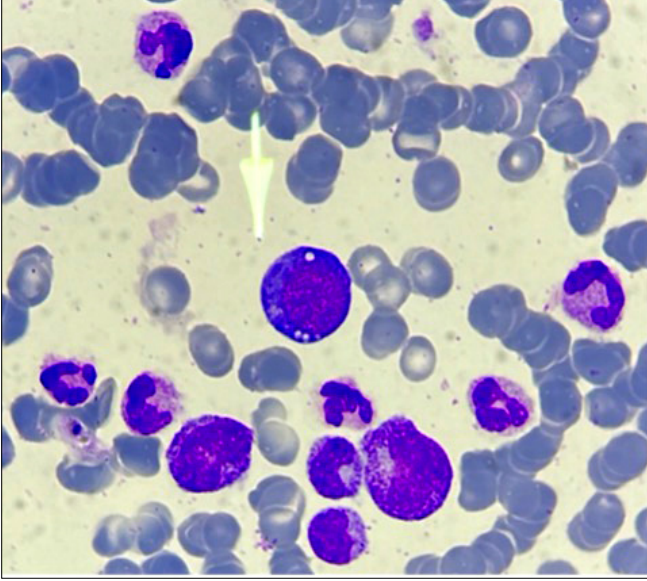
Anahtar kelimeler: volüolizasyon, pronormoblast, folik asit, linezolid, PRESS

Kaynaklar

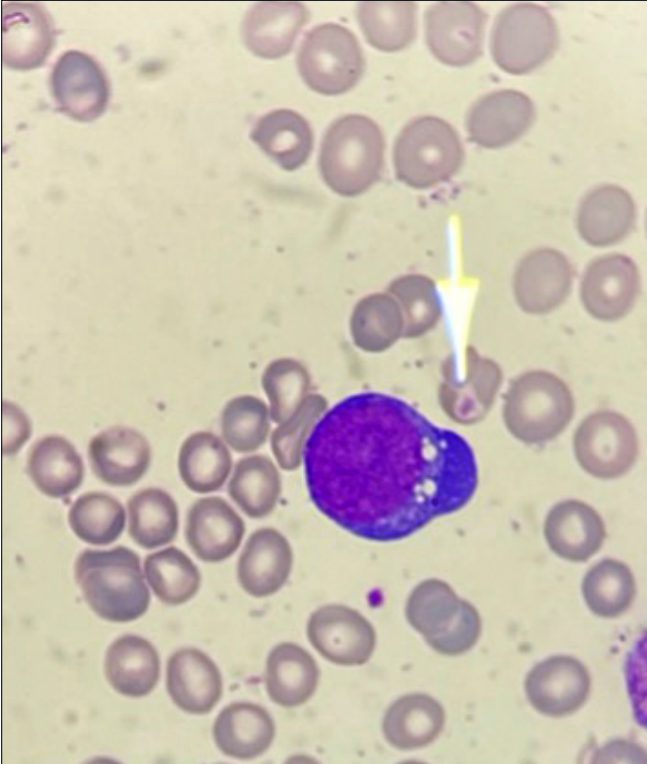
- Liapis K, Vrachioliadis G, Spanoudakis E, Kotsianidis I. Vacuolation of early erythroblasts with ring sideroblasts: a clue to the diagnosis of linezolid toxicity. *Br J Haematol*. 2020 Sep;190(6):809. doi: 10.1111/bjh.16795. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32510577.
- Lindenbaum J. (1992) Alcohol and the Hematologic System. In: Medical and Nutritional Complications of Alcoholism. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-3320-7_8
- Nguyen PL. The myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Aug;23(4):675-91. doi: 10.1016/j.hoc.2009.04.008. PMID: 19577164.
- Wickramasinghe SN, Bush V. An investigation into the development and fate of neutrophil giant metamyelocytes using the techniques of electron microscopy and high resolution autoradiography. *Br J Haematol*. 1977 Apr;35(4):659-64. doi: 10.1111/j.1365-2141.1977.tb00629.x. PMID: 871413.

5. Lindenbaum J, Lieber CS. Hematologic effects of alcohol in man in the absence of nutritional deficiency. N Engl J Med. 1969 Aug 14;281(7):333-8. doi: 10.1056/NEJM196908142810701. PMID: 5794307.

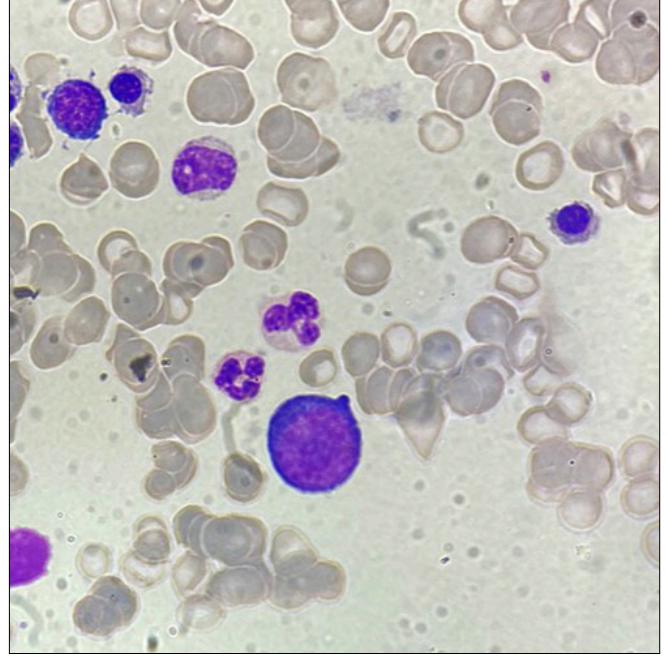
+34. gün kemik iliği aspirasyonu yayması: Pronormoblastlarda vakuolizasyon



+34. gün kemik iliği aspirasyonu yayması: Pronormoblastlarda vakuolizasyon



+60. gün kemik iliği aspirasyonu yayması: Pronormoblastlarda vakuolizasyon yok



■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-20

Referans Numarası: 129

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA PULMONER FUNGAL ENFEKSİYON SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Şirin Zela Şahin Tırnova¹, Ümit Barbaros Üre², Hakan Kalyon², Emre Osmanbaşoğlu², Olga Meltem Akay², Elif Birtaş Ateşoğlu²

¹Koç Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Koç Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojeneik kök hücre nakillerinden sonra gelişen pulmoner komplikasyonlar hastaların yaklaşık yarısını etkiler. Bunlardan enfeksiyöz komplikasyonlar, özellikle de pulmoner fungal enfeksiyonlar nakil sonrası önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir (1). Antifungal profilaksisi alan hematopoetik kök hücre alıcılarında ek sık görülen fungal pnömoni aspergillus pnömonisidir. Özellikle engrafman sonrası ilk 100 günde ortaya çıkar. En önemli risk faktörleri arasında graft versus host hastalığının (GVHH) varlığı ve derecesi, ileri hasta yaşı, sitopeni ve CMV enfeksiyonları sayılabilir. Bu çalışmada 1 Ocak 2019 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Koç Üniversitesi Hastanesi kemik iliği nakil ünitemizde yapılan 51 adet allojeneik kök hücre nakli hastasında pulmoner fungal enfeksiyon görülme sıklığı ve risk faktörlerini literatürle karşılaştırmayı amaçladık.

Bulgular: Hastaların %9,8'inde (5 hasta) akciğerde fungal enfeksiyon tespit edildi. Hastaların demografik özellikleri ve transplant ilişkili bulgular Tablo-1'de özetlenmiştir. Tüm hastalarda akciğer fungal enfeksiyon tanısı bilgisayarlı tomografi ile konulmuştur. Bir hastada galaktomannan pozitif tespit edilmiştir. Fungal enfeksiyon, hastalarda nakilin median 17. gününde (14-47) ortaya çıkmış olup, fungal enfeksiyon geliştiğinde hastaların median lökosit sayısı 940 (150-1100), nötrofil sayısı 500 (0-800), lenfosit sayısı 100 (0-300) olarak tespit edilmiştir. Özellikle tam uyumlu olmayan akraba dışı nakillerde akciğer fungal enfeksiyonu daha sık tespit edilmiştir (p=0,002). Hasta sayısı az olmasına rağmen antifungal profilaksisi olarak posakonazol ve vorikonazol etkin profilaksi sağlarken flukonazol profilaksisi verilen hastaların %20'sinde akciğer fungal enfeksiyonu geliştiği görülmüştür. Fungal enfeksiyon gelişen hastaların median nötrofil engrafman zamanları fungal enfeksiyon gelişmeyenlere göre daha uzun bulunmuştur. Fungal enfeksiyon geliştiği sırada sadece bir hasta steroid kullanmaktaydı. Fungal enfeksiyon gelişen hastalardan bir tanesi şiddetli GVHH sebebiyle kaybedildi, diğer dört hastanın takibi merkezimizde devam etmektedir.

Tartışma: Enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlar, allojeneik kök hücre nakli sonrası hem erken hem geç dönemde en sık mortalite ve morbidite sebeplerindedir. Pulmoner fungal enfeksiyonlar, özellikle yüksek riskli hastalarda hayatı tehdit edebilir. Allojeneik nakil sonrası tüm sebeplere bağlı pnömoni gelişme sıklığı literatürde %15-25 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (2,3). İnvaziv fungal enfeksiyonlar ise %5-15 oranında görülür (4,5). Bizim serimizde ise pulmoner fungal enfeksiyon görülme sıklığı %9,8 olarak bulundu. Fungal enfeksiyon gelişiminde en sık suçlanan risk faktörlerinden GVHD beş hastanın üçünde gelişmiş olup istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Serimizde fungal enfeksiyon gelişen hastaların median nötrofil engrafman zamanları fungal enfeksiyon gelişmeyenlere göre daha uzun bulunmuştur. Bu da uzun süreli nötropeninin fungal enfeksiyon açısından risk oluşturduğunun bir göstergesidir. Bilindiği üzere akraba dışı ve tam uyumlu olmayan nakillerde tüm enfeksiyonların gelişim riski HLA eş nakillere göre daha yüksektir. Serimizde en sık pulmoner fungal enfeksiyon 9/10 uyumlu akraba dışı donörlerden yapılan nakillerde tespit edilmiş olup (4 hasta, %44) HLA eş kardeş ve HLA eş akraba dışı nakillerde bu oran daha düşük bulunmuştur (1 hasta, %3,4) ve istatistik olarak anlamlıdır (p=0,002).

Allojeneik kök hücre nakli alıcılarında fungal enfeksiyonlar için primer profilaksi kullanılması tüm sebeplerden ve fungal enfektif komplikasyonlardan ölümü azalttığı bilinmektedir (6). Biz de hastalarımızda profilakside flukonazol, posakonazol ve vorikonazol kullandık. Flukonazol profilaksisi alanlarda en yüksek oranda fungal enfeksiyon tespit edildi (%20). Çalışmamızın kısıtlılıkları az sayıda hasta içermesi ve tek merkezli olmasıdır. Ancak, sonuçlarımıza göre flukonazol, antifungal profilaksi için uygun bir seçenek olarak görünmemektedir.

Anahtar kelimeler: pulmoner fungal enfeksiyon, allojeneik kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Aguilar-Guisado M, Jiménez-Jambrina M, Espigado I, et al. Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: a multicenter prospective study. Clin Transplant 2011; 25:E629.
2. Forslöw U, Mattsson J, Ringden O et al. Decreasing mortality rate in early pneumonia following hematopoietic stem cell transplantation. Scand J Infect Dis 2006; 38: 970.15.
3. Gentile G, Micozzi A, Girmenia C et al. Pneumonia in allogeneic and autologous bone marrow recipients. A retrospective study. Chest 1993; 104: 371.
4. Neofytos D, Horn D, Anaissie E et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. Clin Infect Dis 2009; 48: 265
5. Pagano L, Cairra M, Nosari A et al. Fungal Infections in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants: Results of the SEIFEM B-2004. Study—Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. Clin Infect Dis 2007; 45: 1161
6. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2007; 25:5471.

Tablo 1. Hastaların Özellikleri			
	Fungal enfeksiyon gelişen	Fungal enfeksiyon gelişmeyen	p
N	5	46	
Tanı			0,36
-Akut Lösemi	2	28	
-Lenfoma	2	13	
-Diğer	1	5	
Yaş, Median (Aralık)	28 (25-62)	49 (19-71)	0,23
Cinsiyet (K/E)	4/1	16/30	0,07
Nötrofil Engrafman Zamanı	17 (14-27)	14 (8-32)	0,04
Anfungal Profilaksisi			0,13
-Flukonazol	2 (%20)	8 (%80)	
-Posakonazol	3 (%9,7)	28 (%90,3)	
-Vorikonazol	0 (%0)	10 (%100)	
Akut GVHD	3/5	14/46	0,32
Nakil Türü			0,002
-HLA eş kardeş	1	22	
-HLA eş akraba dışı	0	7	
-Tam uyumlu olmayan akraba dışı	4	5	
-Haploidentik Nakil	0	12	
Hazırlama Rejimi			0,38
-Myeloablative	1	10	
-İndirgenmiş Yoğunlukta	4	36	
ATG Kullanılan Hastalar	3/14	2/37	0,12

■ Lenfoma

P-21

Referans Numarası: 134

R/R HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ GDP ETKİN VE GÜVENİLİR BİR KURTARMA TEDAVİSİDİR.

Ayla Gökmen¹, Uğur Şahin², Ender Soydan³, Mevlüde Kural Okçu², Ülkü Ozan¹, Önder Arslan⁴, Osman İlhan⁴, Muhit Özcan⁴

¹Medicana Bursa Hastanesi

²Medicana International Ankara Hastanesi

³Ankara Güven Hastanesi

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş ve Amaç: Relaps/refrakter (R/r) Hodgkin lenfoma (HL) hastalarında kurtarma tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli (KHN) uygun hastalarda standart tedavidir. Otolog KHN öncesi hastalık yükünü azaltmak ve mobilizasyonu sağlamak amacı ile farklı kurtarma tedavileri kullanılmış olmakla birlikte bu tedavileri karşılaştıran prospektif ve randomize çalışmalar olmadığı için optimal kurtarma tedavisi halen net değildir. Çalışmamızda R/r HL hastalarında otolog KHN öncesi gemesitabin, sisplatin ve deksametazon (GDP) kurtarma tedavisinin etkinliği, güvenilirliği ve mobilizasyon kapasitesi değerlendirildi.

Hastalar ve method: Şubat 2013 ve Şubat 2021 tarihleri arasında Medicana International Ankara Hastanesinde otolog KHN öncesi ayaktan GDP tedavisi alan 45 R/r HL hastası retrospektif olarak değerlendirildi. GDP tedavisi (gemesitabin 1000 mg/m² 1. ve 8. günler, sisplatin 75 mg/m² 1. gün ve deksametazon 40 mg 1-4. günler) 3 haftada bir 2 kür uygulandı. İlk ya da 2. kür sonrası kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Tüm hastalarda GDP sonrası otolog KHN ile devam edildi.

Bulgular: Median yaş 32 (15-65) olup, 30 hasta (66.7%) relaps (7 erken, 23 geç relaps) ve 15 (33.3 %) hasta refrakter idi. GDP öncesi 14 hasta (31.1 %) ileri evre (evre III-IV) hastalığa sahipti. GDP sonrası 24 hastada (53.3%) tam yanıt, 12 hastada (26.7%) parsiyel yanıt olmak üzere, 80% toplam yanıt oranı elde edildi. Kurtarma tedavisi öncesi hastalardaki risk faktörleri ile

tam yanıtı ulaşma arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilemedi. (p:0.353). İlk yada ikinci kür GDP sonrası 45 hastanın 42'sinde (93.3 %) kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Kök hücre mobilizasyonu yapılan tüm hastalarda, median CD34+ hücre sayısı $11.18 \times 10^6/\text{kg}$ (2.6 to 36.6) olmak üzere, yeterli miktarda kök hücre toplanabildi. GDP tedavisi sırasında tedavi ilişkili ölüm izlenmedi. En sık görülen grade 3-4 hematolojik yan etki trombositopeni (42.2%) ve nötropeni (22.2%) olup, hiçbir hastada hastaneye yatmaya ya da tedavide gecikmeye sebep olabilecek febril nötropeni atağı izlenmedi. Hastalarda grade 3-4 renal, nörolojik, hepatik ya da kardiyak yan etki gözlenmedi.

Sonuç: R/r HL hastalarında otolog KHN öncesi GDP etkin, güvenilir ve kök hücre mobilizasyonu üzerine olumsuz etkisi olmayan bir kurtarma tedavisidir. Ayaktan güvenle uygulanabilir olması diğer etkin kurtarma rejimlerine göre önemli bir avantaj sağlamaktadır

Anahtar kelimeler: r/r Hodgkin lenfoma, kurtarma, GDP

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-22 Referans Numarası: 136

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN HASTALARDA CMV VİREMİSİ SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ - TEK MERKEZ DENEYİMİ

Kayra Somay¹, Ümit Barbaros Üre², Zela Şahin Tırnova¹, Hakan Kalyon², Emre Osmanbaşoğlu², Ahsen Kırçalı², Olga Meltem Akay², Elif Birtaş Ateşoğlu²

¹Koç Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: CMV virüsü enfeksiyonu, allojeneik kök hücre nakli (Allo KHN) olan hastalarda post engrafman dönemde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu çalışma, merkezimizde allo KHN yapılmış olan hastalarda CMV virüsü enfeksiyonu insidansını tespit etmek ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla tasarlanmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda 1 Ocak 2016- 1 Aralık 2021 tarihleri arasında allo KHN uygulanan 53 hasta dahil edilmiştir. CMV viremi gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri ve nakil ile ilişkili parametreler Tablo 1'de özetlenmiştir. Yapılan analiz sonucu hastaların %62.3'ünde CMV viremi geliştiği ve CMV tedavisi başlandığı görülmüştür. Donör tiplerine göre haploidentik nakil yapılan 15 hastanın 12'sinde, HLA eş akraba dışı nakil yapılan hastaların 6 hastanın 4'ünde, HLA tam uyumlu olmayan akraba dışı nakil yapılan 9 hastanın 6'sında CMV viremi gelişirken; HLA eş kardeşten nakil yapılan 23 hastanın 11'inde CMV viremi tespit edilmiştir. Tüm hastalarımızda CMV IgG statüsü pozitif iken, donörden 6'sında CMV IgG statüsü negatif tespit edilmiştir ve bu 6 donörden nakil yapılan tüm hastalarda CMV viremi gelişmiştir. CMV viremi olan 32 hastanın 15'inde Akut Graft versus Host Hastalığı (GVHH) öyküsü mevcutken; CMV viremi tespit edilmeyen 20 hastanın sadece 4'ünde Akut Graft versus Host Hastalığı (GVHH) öyküsü saptanmıştır (p=0,05). Valasiklovir profilaksisi alan 27 hastanın 13'ünde CMV viremi tespit edilirken, asiklovir profilaksisi alan 24 hastanın 19'unda CMV viremi tespit edilmiştir (p=0,02). CMV viremi gelişen hastalarda medyan gelişme günü 36 (5-170) olarak bulunmuştur. CMV viremi tespit edildiğinde hastaların medyan lökosit sayısı 3560 / mm³ (40-20870), medyan lenfosit sayısı 400 / mm³ (0-1800) olarak bulunmuştur.

Tartışma: Literatür taramasına göre allo KHN hastalarında CMV viremi gelişme insidansı % 25-78 olarak bulunmuştur.^{1,2,3} Bizim çalışmamızda %62.3 saptanmış ve literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Valasiklovir asiklovirin yüksek biyoyararlanımı olan ön ilaç halidir. Ljungman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada valasiklovir kullanımı ile daha yüksek kan düzeylerine erişilebilmiş ve CMV re-aktivasyonunda ve enfeksiyonunda gecikme ve azalma sağladığı görülmüştür. Buna karşılık, sağ kalımda avantaj sağladığı gösterilememiştir. ⁴ Bizim çalışmamızda, valasiklovir profilaksisi alan grupta CMV enfeksiyonu insidansı asiklovir alan gruba göre daha düşük bulunmuştur (p=0,02).

CMV reaktivasyonunun, GVHD ve donör kimerizm ile ilişkili olabileceği saptanmıştır.⁵ Bizim çalışmamızda; akut GVHD gelişen hastalarda,

gelişmeyen gruba göre CMV enfeksiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,05).

Meyers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada donörün CMV serolojik durumu CMV enfeksiyonu ile ilişkili ana risk faktörlerinden biri olarak gösterilmiştir.⁶ Bu çalışmada da, donör CMV IgG (-) olan hastaların tümünde CMV enfeksiyonu görülmüştür.

Sonuç: CMV enfeksiyonu allo KHN yapılan hastalarda insidansı yüksek bir enfeksiyondur. Risk faktörleri iyi tanımlanmalı ve profilakside uygun ajanlar seçilmelidir. Valasiklovir, asiklovire göre enfeksiyon profilaksisinde daha iyi bir tercih olabilir. Bu alanda, daha büyük gruplarda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: CMV viremi, CMV enfeksiyonu, allojeneik kök hücre nakli

Kaynaklar

- Boeckh M, Storer B, Bensinger W et al. CMV infection and disease after marrow vs PBSC transplantation: results from a randomized trial [abstract]. Blood 2001; 98 (Suppl 1): 2006.
- Verma, A., Devine, S., Morrow, M. et al. Low incidence of CMV viremia and disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Role of pretransplant ganciclovir and post-transplant acyclovir. Bone Marrow Transplant 31, 813-816 (2003).
- Junghans C, Boeckh M, Carter RA et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. Blood 2002; 99: 1978-1985.
- Ljungman P, de la CR, Milpied N et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. Blood 2002; 99: 3050-3056.
- Hill GR, Kuns RD, Raffelt NC, Don AL, Olver SD, Markey KA, Wilson YA, Tocker J, Alexander WS, Clouston AD, et al. SOCS3 regulates graft-versus-host disease. Blood. 2010;116:287-296. doi: 10.1182/blood-2009-12-259598.
- Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. J Infect Dis. 1986;153:478-488. doi: 10.1093/infdis/153.3.478.

Tablo 1. Hasta Özellikleri ve Nakil Parametreleri

	CMV Viremi (+)	CMV Viremi (-)	
n	33	20	
Yaş; medyan aralık	47 (18-70)	41 (19-69)	0.92
Cinsiyet; K/E	18/15	6/14	0.08
Tanı			0.48
- Akut Lösemi	20	12	
- Lenfoma	12	5	
- Diğer	1	3	
Nakil Tipi			0.04
- HLA eş kardeş	11	12	
- HLA eş akraba dışı	4	2	
- HLA tam uyumlu olmayan akraba dışı	6	3	
- Haploidentik			
Hazırlama Rejimi			0.10
- Miyeloablative	4	6	
- İndirgenmiş Yoğunlukta	27	14	
CMV statüsü			0.07
- Hasta CMV IgG (+)/ Donör CMV IgG(+)	27	20	
- Hasta CMV IgG (+)/ Donör CMV IgG(-)	6	0	
Akut GVHH	15/32	4/20	0.05
Anti-Viral Profilaksisi			0.02
- Valasiklovir	13/32	14/19	
- Asiklovir	19/32	5/19	
Nötrofil Engrafman Zamanı	15 (11-40)	14 (9-28)	0.19
Trombosit Engrafman Zamanı	16 (12-42)	14 (12-24)	0.07

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-23 Referans Numarası: 140

TÜRKİYE DE KÖK HÜCRE NAKLİ MERKEZLERİNİN SOSYAL MEDYA KULLANIMI BAKIMINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bircan Boğa¹, Ayşegül Yılmaz¹¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Giriş: Türkiye, kemik iliği nakli aktivitesi bakımından, Avrupa ülkeleri arasında önemli bir pozisyonundadır. Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliğine kayıtlı tüm merkezlerde yapılan 30.000 olog ve allojenik nakile karşın, 2017 yılı verilerine göre Türkiye de 4000 nakil yapılmıştır. Diğer taraftan Türkiye de uluslar arası geçerliliği olan akreditasyon çalışmaları sürdürülmektedir. Günümüzde yabancı hastalar, başta komşu ülkelerden olmak üzere, nakil olmak üzere ülkemize gelmektedir. Türkiye ye daha çok yabancı hasta gelmesi için bu faaliyetlerin sunumu ve farkında lığın artırılması önemlidir. Türkiye deki merkezlerin sosyal media gücünü ne ölçüde kullanabildiği açık değildir. İyi bir tanıtım ile Türkiye'nin sağlık turizminden alacağı pay önemli ölçüde artırılabilir. Bu çalışmada Türkiye de bulunan kemik iliği ve kök hücre nakli merkezlerinin sosyal media gücünü nasıl kullandıklarının analiz edilmesi amaçlanmaktadır.

Metod: Ocak 2022 tarihinde, Türkiye de ruhsatlı 106 erişkin ve pediatrik kemik iliği nakli merkezlerin hangi sosyal medya araçlarını kullandıkları internet arama motorlarından (google, yandex) aracılığı ile araştırıldı. Ruhsatlı merkezlerin güncel listesi TC Sağlık Bakanlığı Doku, Hücre Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığından elde edildi. Bu merkezlerin web sitesi kullanımı, sitenin güncel olup olmadığı, yabancı dil de tasarlanıp tasarlanmadığı, transplant ekibinin tanıtımı, merkezlerin kendi bilimsel özellikleri / yayınlarının yer alıp almadığı, web sitesinde tıbbi işlemler, ulaşım, konaklama konusunda iş akışı olup olmadığı, nakil sonuçlarının belirtilmesi, Instagram, Facebook, LinkedIn, Twitter kullanımı araştırıldı.

Sonuçlar: Nakil Merkezleri arasında 106 merkezin, bulunduğu sağlık merkezinin web sitesi içerisinde yer bulduğu, sadece 1 (% 0.9) merkezin kemik iliği nakil merkezine ait bir site olarak tasarlandığı tespit edildi. Web sitelerinin sadece 1 (% 0.9)'inin son 1 yıl içerisinde güncellendiği, sağlık kurumlarına ait olan 99 (%93) web sitelerinin yabancı dil seçenekleri bulunduğu saptandı. Bu sitelerin hepsinde kadrolu doktor bilgilerine ulaşılabilir. Ancak sitelerin hiçbirisinde kök hücre nakli sonuçlarına ait bilgiye ulaşamadı. Merkezlere konaklama bilgilerine ulaşım da güçlük çekildi. Yetmiş yedi (%72) merkezin Instagram, 96 (%90) merkezin Facebook, 45 (%42) merkezin LinkedIn, 93 (%87) merkezin ise Twitter hesaplarının bulunduğu anlaşıldı.

Yorum: Bu çalışma ile Türkiye de faaliyet gösteren nakil merkezlerinin sosyal medya araçlarını yeterli kullanmadıkları anlaşılmaktadır. Merkezlerin yurt dışında tanıtımı ve yabancı hastaların ülkemize ilgisinin artırılabilmesi için, TC Ticaret Bakanlığı, TC Turizm Bakanlığının destek vereceği iyi tasarlanmış ve sürekli geliştirilen Ulusal bir projenin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Stem Cell Transplantation, Social Media

Kaynaklar

1. M. Y. Ivory and M. A. Hearst, "Improving Web site design," in IEEE Internet Computing, vol. 6, no. 2, pp. 56-63, March-April 2002
2. Jonathan W. Palmer, (2002) Web Site Usability, Design, and Performance Metrics. Information Systems Research 13(2):151-167.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-24 Referans Numarası: 142

FANCONI APLASTİK ANEMİLİ HASTALARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN HEMORAJİK SİSTİTE HEMŞİRELİK YÖNETİMİ

Emel Düdener¹, Hakan Özer¹, Gizem Gür¹, Esmâ Koyuncu¹, Ayşenur Akın¹, Ayşe Çiğdem Sivrice¹, Funda Küpesiz¹, Elif Güler¹, Osman Alphan Küpesiz¹¹Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji B'd Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesi

Özet: Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalar; transplantasyona bağlı mortalite, morbidite, hazırlayıcı rejimlerde kullanılan ilaçlara bağlı gelişen toksisite ve uzun hastanede yatış süreleri açısından yüksek

risk taşırlar. Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda BK- virüsü hemorajik sistiti (HS), potansiyel bir morbidite ve mortalite nedeni olup uzun süre hastanede kalışa neden olabilir. Özellikle, HKHN alıcılarında engraftman sonrası gelişen akut hemorajik sistitin BK virüsü ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir, ayrıca BK virüs enfeksiyonu yaygın görülen bir komplikasyondur. Hematüri, enfeksiyona bağlı ya da enfeksiyona bağlı olmadan da görülebilmektedir. HS'e yol açan faktörler arasında; yüksek doz siklofosamid (CY) veya ifosfamid'in kullanıldığı kemoterapi protokolleri, Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) profilaksisi, önceki kemoterapi ve pelvik alana yönelik radyoterapi tedavisi, trombositopeni, viral enfeksiyonlar, alıcı yaşı, GVHH varlığı, akraba dışı donör, greft tipi ve mismatch HLA uyumu gibi faktörler yer alır. HS'nin ortaya çıkış şekli hafif hematüriden yaşamı tehdit eden kanamalara kadar değişebilmektedir.

Giriş: 6 yaşında Fanconi Aplastik Anemi tanılı hastaya 10/10 uyumlu kardeş vericiden allojenik kök hücre nakli planlandı. Fludarabin, siklofosamid, mesna dan oluşan hazırlayıcı rejim başlandı. Hemorajik sistit profilaksisi için siklofosamid öncesi intravezikal hyalüronik asit 50ml uygulandı. GVHH profilaksisi olarak antitimosit globulin ve siklosporin verildi. Kök hücre nakli sonrası +16. Günde nötrofil engraftmanı oldu, + 22. günde taburculuk eğitimine başlandı. +23.gün hastada idrarda makroskopik hematüri görüldü (idrarda BKV 284x10⁷, adenovirüs negatif). Hastaya hidrasyonu sağlamak amacıyla tekrar 2500cc/m2/gün den ½ SF infüzyon ve oral su başlandı. +24. günde mesane irigasyonu amacıyla hastaya idrar sondası ile günde 4 kez 200ml irigasyon başlandı. Platelet (PLT) sınırı >50000/mm3 olarak belirlenmiştir. +29. gün 1.doz cidofovir flk 5mg/kg/gün 60cc sf ile tamamlanarak intravezikal uygulanmış iki saat mesanede kalması sağlanmıştır. +32. günde hastanın hematürisi azaldı buna bağlı mesane irigasyonu günde ikiye düşürüldü. PLT sınırı >20000/mm3 olarak düzenlendi. +36. gün 2. doz cidofovir +44.gün, 3. doz cidofovir, +51.gün 4. doz cidofovir uygulandı. +61. günde hematürinin devam etmesi üzerine cidofovir flk 1mg/kg/hafta IV üç hafta uygulandı. +65. günde başlanan hiperbarik tedavisine beşinci gün yanıt alındı ve 12 seans tamamlandı. +78. gün evde bakım eğitimleri güncellenerek hasta taburculuğu yapıldı.

Hemşirelik bakımı: Hastanın kan değerleri takibi yapılarak ihtiyaç halinde PLT ve eritrosit transfüzyonu yapıldı. Hastanın hidrasyonu sağlandı, günlük idrarı miktarı, idrar rengi, ağırlık ve elektrolit takibi yapılarak gereken replasman sağlandı. Hastada sonda takılı olduğu için enfeksiyon açısından gözlenerek sonda bakımı, perine bakımı düzenli yapıldı, pamuklu giysiler giymesi sağlandı, hidrasyon ve cidofovir uygulamaları sırasında ağrı skalası kullanılarak hastanın ağrısı değerlendirildi, hasta bu süreçte stresli ve kaygılı olduğu için hem hastaya hem anneye psiko-sosyal destek sağlandı. Hastanın dikkatini dağıtmak için etkinlikler planlandı ve ilgi odağı değiştirildi.

Sonuç: HKHN sonrası tedavi rejimi, enfeksiyonlara bağlı doku yıkımı ve metabolik artıkların birikimi nedeniyle HS görülebilmektedir. HS ortaya çıkmadan yeterince hidrasyonun sağlanması, HS'e neden olabilecek kemoterapi rejimi başlanmasından önce hyalüronik asit ile mesane yıkanması ve hekim isteminde kanıta dayalı tedavi protokolünün başlanması ve sürdürülmesi gerekir. Bu da hastalığın kontrol altına alınması, doğru tanımlama ve tedavinin yanı sıra bakımın etkin şekilde verilmesi, tedavinin başarısını ve bakımın kalitesini arttıracığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Nakil komplikasyonu, komplikasyon yönetimi, hemşirelik, hemorajik sistit.

Kaynaklar

- Yıldız ve Karacan, 2021. Allojenik Kök Hücre Nakliyle İlişkili BK Virüs-Hemorajik Sistit. CUSBED 2021 (6)2: 129-135
- Güneç D, Güner Oytun M, Saydam G. (2016). Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonunun Komplikasyonları. FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi 2016;1(2):92-96. doi: 10.5606/fng.transplantasyon.2016.016
- Soysal T,(2004). Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu. İstanbulL thd.org.tr
- Kaya ve ark., (2020). Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu olan Pediatrik Hastalarda BK Virüs Enfeksiyonları. Düzce Tıp Fak Derg;22(3):180-184

■ Akut Lösemi

P-25

Referans Numarası: 143

GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONLARI AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİDE REMİSYONA KATKI SAĞLIYOR OLABİLİR Mİ?Dilek Kaçar¹, Aslı Turgutoğlu Yılmaz², İkbal Ok Bozkaya¹, Neşe Yaralı¹¹Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

Giriş: Granülosit transfüzyonlarının, ağır enfeksiyonu olan hastalarda yaşam kurtarıcı olduğu bilinmektedir. Nötrofiller, doğal bağışıklıkta akut inflamasyonun belirleyicisi olmanın yanı sıra adaptif immünite de önemli role sahiptir.

1. Olgu: On yaşında kız hasta Ph pozitif B prekürsör akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi almaktaydı. İndüksiyon sonunda kemik iliği hiposelüler ve remisyonunda değildi. Akım sitometride %17,5 oranında blast görülmüştü. Değerlendirmeden sonra genel durumu kötüleşen hastanın takibine Parainfluenza 3 ve Staphylococcus haemolyticus'a bağlı pnömoni, sepsis ve septik miyokardit tanıları ile çocuk yoğun bakım ünitesinde entübe olarak devam edildi. Çoklu antibiyotik tedavisine ek olarak gün aşırı granülosit transfüzyonları yapıldı. Granülosit transfüzyonlarının başlangıcında beyaz küre sayısı (BKS) 40/mm³, mutlak nötrofil sayısı (MNS) 10/mm³ idi. Sekiz günde yapılan 4 granülosit transfüzyonu sonrası hastada BKS10230/mm³, MNS 9060/mm³ idi. Granülosit transfüzyonları kesildikten 1 hafta sonra ve bu süre içinde eritrosit ve trombosit transfüzyonları da yapılmamışken hemoglobin 9,7 g/dl, BKS 8850/mm³, MNS 7670/mm³, trombosit sayısı 31000/mm³ olarak devam etti. Kemik iliği selüler, remisyonunda olarak değerlendirildi. Minimal kalıntı hastalık ise %0 idi. Transfüzyonsuz geçen 4 haftanın sonunda hemoglobin 11 g/dl, BKS 4890 /mm³, MNS 4420 /mm³, trombosit sayısı 56000 /mm³ idi. Enfeksiyonun kontrol altına alınmasına rağmen santral pontin miyelinozis gelişmesi sebebi ile hastanın bilinci düzelmedi, ekstübe edilemedi ve kaybedildi.

2. Olgu: On altı yaşında izole erken kemik iliği relapsı olan B prekürsör ALL tanılı erkek hastanın dört haftalık indüksiyon tedavisi sonunda kemik iliği hiposelülerdi ve remisyonunda değildi. Akım sitometri ile de %4,7 oranında blast görülmüştü. Hastaya konsolidasyon blok tedavisi başlandı. Ancak 1 g/m² metotreksat, 1,5 mg/m² vinkristin ve 2 gün 10 mg/m²/gün deksametazondan sonra Klebsiella pneumoniae sepsisi sebebi ile tedaviye ara verildi. Hastanın antibiyotik tedavisine ek olarak 2 hafta boyunca gün aşırı 7 granülosit transfüzyonu yapıldı. Granülosit transfüzyonlarının başladığı gün BKS 140/mm³, MNS 50 /mm³ idi. Yedi granülosit transfüzyonu ile hastanın enfeksiyonu kontrol altına alınmıştı. Transfüzyonlar kesildikten sonraki 10 gün içinde hiç eritrosit ya da trombosit transfüzyonu yapılmayan, kemoterapi almayan hastanın hemoglobin değeri 8,6 g/dl, BKS 5700 /mm³, MNS 4020 /mm³ ve trombosit sayısı 110 000 /mm³ olarak devam etmişti. Kemik iliği değerlendirmesinde, kemik iliği selüler ve remisyonunda iken akım sitometride minimal kalıntı hastalık %0 idi. Beş ay kadar daha remisyonunda izlenen hasta kemik iliği naklinden önce sosyal sebeplerle tedavisine 3 ay ara verdi. Üç ay sonra ise relaps hastalıkla başvurdu ve ilerleyici hastalık sebebi ile kaybedildi.

Tartışma: Nötrofiller plasitositeye sahiptir ve farklı inflamatuvar durumlarda fonksiyonlarını adapte edebilirler. Nötrofiller tümör hücrelerine direkt sitotoksik etkiyle, antijen sunan hücrelere dönüşerek T hücre aracılı immüniteyle, makrofajlar ve CD4-CD8-TCRαβ+ T hücreler ile tip 1 immün yanıt oluşturarak anti tümör etki sağlayabilirler.

Birinci hastada remisyon enfeksiyon ve enfeksiyon sırasında verilen granülosit destekleri sonrasında gözlemlendi. Literatürde nadir de olsa ateşli ve septik hastalıklar sırasında spontan olarak remisyon giren ALL'li olgular bildirilmiştir. Ancak hastamızda transfüze edilen nötrofiller tümör hücrelerini direkt öldürerek ve/veya anti tümör direncinde görevli hücresel ağlara katılarak remisyon katkı sağlamış olabilir. İkinci hastada ise enfeksiyon, metotreksat ve granülosit transfüzyonları kombinasyonu hastanın remisyon girmesine sebep olmuş olabilir.

Sonuç olarak; granülosit transfüzyonları remisyon olmayan hastalarda, yüksek riskli enfeksiyonların kontrolünün dışında anti tümör etki ile de hastalara fayda sağlıyor olabilir.

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, granülosit transfüzyonu, remisyon

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-26

Referans Numarası: 144

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN AKUT DERİ VE GİS TUTULUMLU GRFET VERSUS HOST HASTALIĞINDA HEMŞİRELİK BAKIMIMelek Kara¹, Emel Düdener¹, Fatma Erdoğan¹, Gökçe Aktuna¹, Sümeyye Akalın¹, Çağla Balkış¹, Rahime Yılmaz¹, Fatma Acar¹, Ayşenur Akınel¹, Ayşe Çiğdem Sivrice¹, Funda Küpesiz², Elif Güler¹, Osman Alphan Küpesiz¹¹Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesi

Özet: Graft versus host hastalığı (GVHH) allojenik kök hücre nakli sonrasında en önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmektedir. GVHH, vericinin kemik iliği ya da kök hücrelerinde bulunan T lenfositlerle, alıcının doku antijenleri arasındaki etkileşimler sonucunda ortaya çıkar ve özellikle cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğer tutulumunu gösterir. Akut GVHH esas olarak deri, karaciğer ve bağırsakları tutar. Klinik olarak yaygın eritematöz makülopapüler deri döküntüleri, bazı olgularda büller, bulantı-kusma, karın ağrısı, sulu bazen kanlı olabilen ishal ve sarılık şeklinde ortaya çıkabilir.

Giriş: 2 yaşında Wiscott Aldrich sendromu tanılı hastaya HLA 9/10 uyumlu akraba dışı kadın vericiden periferik kök hücre toplanarak nakil yapıldı (CD34: 6x10⁶ /kg toplam TNC 4,6x10⁸ /kg). GVHH profilaksisi olarak anti-timosit globülin ve siklosporin-A (CSA) verildi. Nötrofil engrafmanı +14. Günde gerçekleşti. Birinci ay kimerizmi %97 saptandı. +26. günde sırtında ve yüzünde yaygın makülopapüler döküntü gelişen hasta deri GVHH grade 1 olarak değerlendirilerek metilprednizolon 1mg/kg/gün başlandı. Döküntülerinin devam etmesi üzerine metilprednizolon 2mg/kg/gün olarak artırıldı. +33.günde mevcut tabloya; sarı-yeşil günde 90 mL/kg'ı geçen diyarenin eklenmesi üzerine hasta evre 3 gastrointestinal GVHH olarak değerlendirilerek tedavisine mikofenolat mofetil eklendi. Yanıt alınamaması nedeniyle +39. günde budesonid 3x3 mg oral ve +40. günde ruksolitinib 2x2.5 mg oral olarak eklendi. Oral beslenme kesildi ve total parenteral nutrisyona geçildi. +45. günde kanlı diyarelerin olması üzerine evre 4 GİS GVHD kabul edilen hastanın trombosit alt sınırı 50 BİN/mm³ olarak belirlendi ve oktreotid infüzyonu başlandı. Steroid, MMF ve ruksolitinibe yanıt alınamayan hastaya +53. günde ekstrakorporeal fotoferez başlandı. Ek olarak +67, +74, +101 ve +108. günlerde olmak üzere toplam dört doz mezenkimal kök hücre infüzyonu uygulandı. Mevcut tablonun gerilemesi ve diyare miktarının azalması üzerine +81. günde minimal oral beslenmeye başlandı. CSA ile serum seviyesi istenilen düzeyde ulaşılamaması sebebi ile oral tacrolimus tedavisine geçildi. Oral alımı ve kilo alımı artmaya başlayan hasta, taburculuk eğitimleri tamamlandıktan sonra +133. günde taburcu edildi.

Hemşirelik bakımı: Hastanın günlük fizik muayenesi yapıldı. Tüm vücudu GVHH açısından değerlendirildi hasta nakil izlem formuna derecelendirilerek yazıldı. Cilt tutulumuna bağlı deri bütünlüğünde bozulmaya, sekonder enfeksiyon riski açısından hastanın kıyafetlerinin sıkmayan, pamuklu ve rahat olması sağlandı. Tüm kıyafet ve çarşaf takımları sterilize ettirildi. Günlük banyo yaptırıldı, tüm vücudu nemlendirildi. Bu süreçte ağırlık ve karın çevresi takibi, diyare miktarı, rengi ve sıklığı değerlendirildi. Hergün sıvı elektrolit dengesi, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve kan şekeri yakın takip edildi. Fotoferez işlemi ve devam eden kanlı diyarelerden dolayı eritrosit ve trombosit süspansiyon replasmanlarına devam edildi. Fotoferez işlemi yapıldığı sırada hasta odası güneş ışınlarından korundu ve panjurlar sürekli kapalı tutuldu. Cilt tutulumundan kaynaklı kaşıntıya yönelik antihistaminik tedaviler uygulandı. Hastanın ağrısı, ağrı skalasına göre derecelendirilerek doktor istemine göre analjezikleri uygulandı. Yoğun diyareden dolayı perianal hijyen amaçlı çinko bazlı topikal koruma yapıldı. Hazırlayıcı rejim ile beraber toplam 140 gün hastane yatışı olması, tedavi sürecindeki değişiklikler nedeni ile hasta ve yakınına psiko-sosyal destek sağlandı.

Sonuç: Nakil süreci ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonların tespit edilmesi, tedavinin doğru zamanda başlatılması ve yönetilmesi multidisipliner bir hemşirelik yaklaşımını ve profesyonel bir bakış açısını içermektedir. Hemşirelik bakımının amacı komplikasyonların ve yan etkilerin gelişmesini önlemek, şiddetini azaltmak, çocuğun hastalığı uyumunu kolaylaştırmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır.

Anahtar kelimeler: Nakil komplikasyonu ve yönetimi, hemşirelik, deri GvHH, GİS GvHH
Kaynaklar

- Çalışır,H., Güneş,Z., (2005). Akut Graft Versus Host Hastalığı Olan Çocuklarda Hemşirelik Yaklaşımı * Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 21(1) : 135-144.
- Yaşar, Y., (2016). Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Uygulanan Hastaların Yaşam Kalitesi Ve Bakım Gereksinimlerinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Yapıcı ve ark.(2008). Wiskott Aldrich Sendromu. Güncel Pediatri; 6: 119-23.
- Güneş ve ark. (2016). Hematopoetik kök hücre nakli komplikasyonları. FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi;1(2):92-96

■ Solid Tümörler

P-27 Referans Numarası: 145

RELAPS/REFRAKTER MEDULLOBLASTOM TANILI ÇOCUK HASTALARDA OTOLOG KÖK HÜCRE DENEYİMİ

Ebru Yılmaz¹, Alper Özcan¹, Ekrem Ünal¹, Musa Karaküküçü¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji B.d, Kanka Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi, Kayseri, Türkiye

Amaç: Medulloblastom (MB), çocuklarda en sık görülen beyin tümörüdür ve çocukluk çağı beyin tümörlerinin %20'sini oluşturur. Standart tedavisi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşmaktadır. Yüksek risk grubu olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %55'in altındadır (1). Relaps/refrakter hastalarda bu oran daha düşüktür. Yüksek risk grubu olanlarda tandem olog kök hücre nakilleri ile 5 yıllık sağkalım oranları %70'lerde bildirilmiştir (2). Bu çalışmalardan elde edilen verilerle relaps/refrakter hastaların sağkalım oranlarının iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Bu yazıda, relaps/refrakter MB tanısıyla olog kök hücre nakli yapılan olgu deneyimi paylaşılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi'nde 2021 yılında olog kök hücre nakli yapılan relaps/refrakter MB tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların nakil yaşı, platelet ve nötrofil engraftmanı, nakil öncesi ve sonrası remisyon durumu ile sağkalım verilerine ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmamıza relaps /refrakter MB tanısı alan 4 (3 erkek, 1 kız) hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları sırasıyla 10.6±4.4 yıl idi. Hastaların klinik ve demografik verileri tablo 1'de verilmiştir. Nakil öncesi hiçbir hastaya lokalizasyon nedeni ile cerrahi uygulanmadı. Radyoterapi sonrası hastalara temazolamid (150 mg/m²/gün, 5 gün), etoposid (100 mg/m²/gün, 6 gün), tiotepadan (300 mg/m²/gün, 3 gün) oluşan hazırlama rejimini takiben ortalama 3.1±1.07 x10⁹/kg CD34(+) kök hücre infüze edildi. Ortalama engraftman günleri sırasıyla myeloid ve platelet için +10.7 (±0.95) ve +14.7 (±1.3) günler idi. Nakil sonrası takiplerde bir hastamız naklin 3. ayında progrese oldu. Ortanca 3.5 aylık (1.1-6.8 ay) takip süresince diğer bir hasta stabil hastalık, iki hasta tam remisyon olmak üzere poliklinik kontrollerine devam edilmektedir. Toplamda median 3.5 aylık dönemde hastalısız sağkalım %50, genel sağkalım ise %100 idi.

Sonuç: Olog kök hücre nakli relaps/refrakter MB olgularında sağkalımı artırmak için önemli bir seçenek olabilir. Çalışmamız pediatrik vakalarda Türkiye'deki ilk deneyimlerden biri olmakla birlikte kısa süreli takibimizde elde edilen sonuçlar yüz güldürücüdür. Ancak daha fazla sayıda hasta ve daha uzun süreli takiplerle sonuçların doğrulanmasına ihtiyaç vardır. Ek olarak, daha iyi sağkalımın elde edilebilmesi için tandem nakil ve hedefe yönelik tedavilerle çalışmanın desteklenmesi başarı şansını artıracaktır (2, 3).

Anahtar kelimeler: Çocuk, medulloblastom, olog kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Sung KW, Lim DH, Shin HJ. Tandem High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Children with Brain Tumors : Review of Single Center Experience. J Korean Neurosurg Soc. 2018 May;61(3):393-401.
2. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V, Krasin MJ, Fouladi M, Broniscer A, Krance R, Hale GA, Stewart CF, Dauser R, Sanford RA, Fuller C, Lau C, Boyett JM, Wallace D, Gilbertson RJ. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. Lancet Oncol. 2006 Oct;7(10):813-20.

3. Susam-Sen H, Varan A, Bajin İ, Göçmen R, Aydın B, Yalçın B, Kurucu N, Kutluk T, Bayhan T, Akyuz C. Nimotuzumab therapy in the treatment of pediatric central nervous system tumors: single-center experience. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2021 Aug;394(8):1769-1777.

Özellikler	1	2	3	4
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Kız
Nakil yaşı(ay)	5.2	13.5	8.9	14.7
Histoloji	Klasik tip	Bilgiye ulaşılamadı	Dezmozplastik nodüler tip	Bilgiye ulaşılamadı
İmmunhistokimyasal boyama	P53 pozitif WNT/SHH olmayan grup	P53 pozitif	P53 negatif WNT/SHH olmayan grup	P53 negatif
Nakil öncesi remisyon durumu	Remisyonunda değil	Remisyonunda değil	Remisyonunda değil	Remisyonunda değil
Nakil öncesi spinele metataz durumu	Var	Yok	Var	Var
Nakil sonrası remisyon durumu	Progresyon	Tam remisyon	Stabil hastalık	Tam remisyon
Nakil sonrası takip süresi(ay)	4.7	6.8	2.2	1.1
Son durum	Sağ	Sağ	Sağ	Sağ

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-28 Referans Numarası: 149

CMV REAKTİVASYONUN ÖNLENMESİNDE GANSİKLOVİR VE GANSİKLOVİR İLE VALASİKLOVİRİN BİRLİKTE KULLANILMASININ KARŞILAŞTIRILMASI

Osman Kara¹, Tayfun Elibo¹

¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medical Park Göztepe Uygulama Hastanesi-İstanbul

Amaç: Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHT), tedaviye bağlı morbidite ve mortalite riski yüksek olan çeşitli hematolojik bozuklukları tedavi etmek için kullanılır. Bağışıklık sistemi uzun süreli baskılanan hastalarda, sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu hem tanısız açıdan hem de tedavi ve toksite açısından zorlu bir komplikasyondur. Çalışmamızda AHT yapılan hastalarda valasiklovir ile birlikte gansiklovir profilaksisi kullanımının etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Seksen iki hastanın verisi retrospektif olarak incelendi. Hastalar yalnızca valasiklovir kullananlar ve gansiklovir ile birlikte valasiklovir kullananlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların CMV DNA düzeyleri haftalık olarak izlendi. Viral DNA düzeylerindeki değişim ve CMV reaktivasyonu sıklığı iki profilaksi rejimi grubunda karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 31'i kadın (%37.8) toplam 82 hasta alındı, hastaların ortalama yaşı 45 olarak izlendi (19-69). Hastaların hepsi, donörlerin ise ikisi hariç (%2.4) hepsinin CMV serolojisi (+) olarak izlendi. Hastaların yarısı yalnızca valasiklovir profilaksisi alırken diğer yarısı ise valasiklovir ile birlikte gansiklovir profilaksisi kullandı. CMV reaktivasyonu hastaların 32'sinde (%39) gözlenmedi. Valasiklovir ile birlikte gansiklovir kullanan 41 hastanın 33'ünde, yalnızca valasiklovir kullanan 41 hastanın 17'sinde CMV reaktivasyonu izlendi. Gansiklovir kullanılması CMV reaktivasyon sıklığını azaltmamakla birlikte, hastaların CMV DNA düzeyi yalnızca valasiklovir kullanan hastalara göre daha düşük izlendi.

Sonuç: Valasiklovir profilaksisine gansiklovir eklenmesi AHT hastalarında CMV reaktivasyon sıklığını ve süresini azaltmamaktadır ancak CMV DNA düzeyini azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Allojenik Kök Hücre nakli, CMV enfeksiyonu, valasiklovir

Kaynaklar

1. Forman MS, Vaidya D, Bolorunduro O, et al. Cytomegalovirus Kinetics Following Primary Infection in Healthy Women. J Infect Dis 2017; 215:1523.

- Ko JH, Peck KR, Lee WJ, et al. Clinical presentation and risk factors for cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients. Clin Infect Dis 2015; 60:e20.
- Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. Clin Infect Dis 2010; 50:1439.
- Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. Clin Infect Dis. 2006 Nov 1;43(9):1143-51
- Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. Hematol Oncol Clin North Am 25(1) 2011, 151-169
- Green ML, Leisenring W, Xie H et al. CMV viral load and mortality after hematopoietic cell transplantation: a cohort study in the era of pre-emptive therapy Lancet Haematol 2016 3(3), e119-e127
- Duarte RF Lyon S Novel approaches to CMV after HCT: report from the 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Austria, 22-25 April 2017. Future Sci OA (2018) 4(5)

Lenfoma

P-29

Referans Numarası: 150

KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU YAPILAN NON HODGKIN LENFOMA HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: 5 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fatma Keklik Karadağ¹, Betül Kübra Tüzün¹, Zuhal Demirci¹, Denis Bozer¹, Bahar Sevgili¹, Tural Pashayev¹, Ajda Güneş¹, Nur Soyer¹, Fahri Şahin¹, Mahmut Töbü¹, Güray Saydam¹, Filiz Vural¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

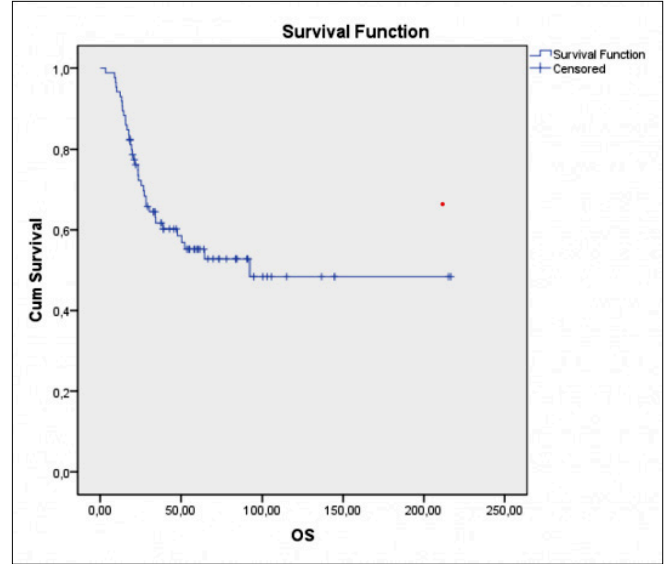
Giriş: Yüksek riskli ve ileri evre ya da refrakter/relaps B hücre kökenli Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) hastalarında OKHN yanıtı ve sağkalımı arttıran tedavi seçeneğidir. T hücre kökenli NHL'lerde ise standart ve kür şansı yüksek olan ilk sıra tedavi seçeneği yoktur. Bu sebeple T hücre kökenli NHL hastalarının büyük bir kısmına konsolidatif OKHN önerilmektedir. Bu çalışmada, NHL tanısı ile OKHN planılarak mobilizasyon yapılmış olan hastalarımızın klinik özellikleri değerlendirildi.

Materyal ve Metot: 2015-2020 yılları arasında Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı Aferez Ünitesinde NHL tanısı ile çevresel kan kök hücre mobilizasyonu yapılmış olan 85 hasta geriye dönük olarak araştırıldı. Hastaların tanı anında ve mobilizasyon sırasında yaşı, cinsiyeti, NHL alt tipi, tanı anındaki evre, aldığı tedaviler, mobilizasyon öncesi hastalık durumu, kemik iliği infiltrasyonu varlığı, mobilizasyonda kullanılan tedavi seçeneği [granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) veya kemoterapi ile birlikte g-csf (KT+G-CSF)], mobilizasyon günü çevresel kan CD34+ kök hücre sayısı, toplanan CD34+ kök hücre sayısı, OKHN hazırlık rejimi, son takip tarihleri, sağkalım verileri kaydedildi. Toplanan CD34+ kök hücre sayısı $2 \times 10^6/\text{kg}$ 'in altında ve/veya çevresel kan CD34+ hücre sayısı <10 olan hastalar başarısız mobilizasyon olarak değerlendirildi.

Bulgular: NHL tanılı 85 hastada medyan yaş 55 (20-71) olup E/K oranı 59/26 (%69,4/%30,6) bulunmuştur. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo-1. de sunulmuştur. ECOG performans skoru 0 ve 1 olan hastaların sayısı sırasıyla 62 (%72,9) ve 23 (%27,1) saptanmıştır. Hastaların %67,1'inde (57/78) tanı anında Ann Arbor evre 4 hastalık mevcuttur. Hastaların %83,5'inde (n=71) tanı sırasında kemik iliği yapılmış ve %28,4'ünde (24/71) kemik iliği tutulumu izlenmiştir. Hastalar mobilizasyon öncesinde medyan 2 sıra (dağılım aralığı 1-5) tedavi almıştır. Altı (%7,1) hastaya yalnızca G-CSF ile mobilizasyon yapılmış olup geri kalan 79 (%92,9) hastaya KT+G-CSF ile mobilizasyon hazırlığı yapılmıştır. İlk mobilizasyon işlemi başarısız olan 15 hasta saptanmıştır. Başarısız mobilizasyon yapılan hastalarda, tanı anında kemik iliği infiltrasyonu olup olmaması, hastalık evresi ve mobilizasyon için kullanılan rejimler değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,1$). Mobilizasyon günü bakılan çevresel kan CD34+ hücre sayısı ile mobilizasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$). Başarılı mobilizasyon olanların çevresel kan CD34+ hücre sayısı ortalama 128 iken (min 11 max 904) başarısız olanlarda 9,96 (min 0,5- max 17). Erkek cinsiyette mobilizasyon başarısızlığı daha fazladır ($p=0,03$). Hastaların %22,9 unda OKHN hazırlık rejimi olarak TEAM, %77,1'inde BEAM kullanılmıştır. Toplam sağ kalım verileri grafik 1 de gösterilmiş olup 2 yıllık ve 5 yıllık toplam sağ kalım sırasıyla; %72,3 \pm 0,04 ve %55,2 \pm 0,05' dir.

Tartışma ve Sonuç: OKHN, NHL tedavisinde sağkalımı arttıran etkin bir tedavidir. Bu çalışmada 5 yıllık sağ kalım %55 olarak bulunmuş olup literatür ile benzerdir. Mobilizasyon günü bakılan çevresel kan CD34+ kök hücre düzeyi başarılı mobilizasyonunu ön görmede önemli bir etkindir. Kemik iliği infiltrasyonu varlığı, hastalık evresi ve mobilizasyonda yöntemleri mobilizasyon başarısını anlamlı olarak etkilemediği ilginç bir veri olarak değerlendirilmiştir. Erkek cinsiyette mobilizasyon başarısızlığının daha yüksek saptanması NHL'lerin erkeklerde sık görülmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: kök hücre, nonhodgkin lenfoma, mobilizasyon



Grafik 1. Hastaların toplam sağkalım verileri

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hastaların özellikleri	n (%)	
Medyan yaş	50 (20-71)	
Cinsiyet	Kadın	26 (%30,6)
	Erkek	59 (%69,4)
NHL alt grupları		
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	47 (%55,3)	
Mantle hücreli lenfoma	13 (%15,3)	
Periferik T hücreli Lenfoma, NOS	5 (%5,9)	
Anjioimmunoblastik T hücreli lenfoma	5 (%5,9)	
ALK negatif büyük hücreli lenfoma	3 (%3,6)	
Düşük Dereceli B hücreli lenfoma	8 (%9,4)	
Diğer	4 (%4,7)	
Ann-Arbor Hastalık Evresi		
Evre 4	57 (%67,1)	
Evre 3	13 (%15,3)	
Evre 2	8 (%9,4)	
Kaç sıra tedavi (medyan)	2 (1-5)	
Mobilizasyonda kullanılan yöntem		
G-CSF kullanılanlar	6 (%7,1)	
Kemoterapi+G-CSF kullanılanlar	79 (%92,9)	

■ Lenfoma

P-30

Referans Numarası: 28

“CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY” SENDROMU İLE BİRLİKTE GÖRÜLEN İLK HODGKIN LENFOMA OLGULARIÇetin Timur¹, Mustafa Asım Yörük¹, Filiz Özen², Nevin Yalman¹¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kit Ünitesi²İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

Giriş: Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) sendromu nadir bir otozomal resesif hastalıktır. CMMRD mismatch repair genleri olan MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 genlerinden birindeki germline mutasyonlar sonucu ortaya çıkar¹. PMS2, CMMRD olgularındaki en sık görülen mutant genidir (%60). Kalan %40 ise MSH6 (%20-30) ve MSH2 (%10-20) patojenik varyantlarıdır². MSH6 mutasyonunu hem anne hem de babadan alan kişiler CMMRD sendromuna sahip olurlar. Bu sendroma sahip olanlarda çocukluk ve genç erişkinlikte bir veya daha fazla kanser ortaya çıkma riski vardır. En sık görülen CMMRD kanserleri beyin gliomları (ortalama tanı yaşı 9.5), non-Hodgkin lenfoma (tanı 5 yaş) ve kolorektal kanserlerdir (tanı yaşı 16)². Hematolojik maligniteler MLH1 veya MSH2 mutasyonları olan hastalarda MSH6 veya PMS2 mutasyonu olanlara göre daha fazla görülmektedir. İkinci grupta beyin tümörleri daha siktir³. CMMRD sendromunda görülen kanserlerin büyük çoğunluğu 18 yaş altında görülür. CMMRD'li hastaların multipl kanser geliştirme riski mevcuttur ve erken tanı tedavi edilebilir bir evrede yakalamanın garantisi olmaz^{4,5}.

CMMRD hastalarında ilk kez görülen Hodgkin lenfoma tanılı; annesi de MSH6 mutasyonlu Hodgkin lenfoma hastası olan CMMRD olgusu sunuyoruz.

OLGU: 21.12.2002 doğumlu kız hasta. 2020 Mart ayında öksürük, iştahsızlık, halsizlik, nefes darlığı, tartı kaybı yakınmaları ile hastaneye başvuruyor. 27.04.2020 tarihinde Hodgkin lenfoma nodüler sklerozan tip, grade 2 sensitivite varyant tanısı alıyor. Annesi 12 yıl önce Hodgkin lenfoma tanısı ile tedavi almış, sağ ve sağlıklı.

Hastaya başlangıçta Evre IIA bulki hastalık tanısı ile 4 kür ABVD protokolü ve takiben supradiafragmatik tutulu alan ve bulky lenf nodu boost toplam 30,6 Gy radyoterapi uygulanmış. Şubat 2021 tarihinde nüks ortaya çıkması üzerine merkezimize refere edildi. Akciğer, karaciğer ve kalça kemiğinde medüller tutulum vardı. Nüks evre 4 Hodgkin lenfoma olarak 1 kür DHAP, 2 kür ICE protokolü uygulandı. Tam remisyona sağlandı. 14.05.2021 tarihinde otolog kök hücre nakli yapıldı. 25.06.2021 tarihinde otolog nakil 42. gününde tekrar nüks etti. 28.06.2021 tarihinde brentuximab vedotin (1.8 mg/kg) ve bendamustine (90 mg/m²) 3 kür aldı. PET/BT'de Deauville skoru 1 olarak saptandı. Hazırlık rejiminde FLU (30 mg/kg/gün)x4 + ATG 2.5 mg/kg/gün ve TBI 12 Gy 3 günde verildi. 14.10.2021 tarihinde hastaya allojenik kök hücre nakli uygulandı. Hasta halen remisyonda izlenmektedir.

Gerek annesinin Hodgkin lenfoma geçirmiş olması, gerekse hastada nükslerin görülmesi üzerine hastaya, anne ve babasına moleküler genetik testleri yapıldı. Bu testler sonucunda MSH6 geni hastamızda ve annesinde homozigot mutant, babasında heterozigot mutant, olarak saptandı. TP53 gen mutasyonu hastamızda negatif bulundu.

Bu testler sonucunda hastamızda CMMRD sendromu olduğu saptandı.

Sonuç: Günümüze kadar CMMRD sendromunda lenfoma grubunda sadece non-Hodgkin lenfoma olguları bildirilmiş olup, bildirilmiş Hodgkin lenfoma olguları yoktur. Olgumuz ve annesi CMMRD sendromlu ilk Hodgkin lenfoma olgularındır. Ailesinde kanser hastası olan Hodgkin lenfomalı hastalarda tedaviye yanıtızlık ve/veya nüks mevcut ise CMMRD sendromu açısından genetik inceleme yapılmalı ve tedavi, sürveysans buna göre planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: lymphoma, genes, dna damage

■ Kaynaklar

1. Peltomaki, P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003 Mar 15;21(6):1174-9.
2. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF, Caron O, Colas C, Entz-Werle N, et al. EU-consortium care for CMMRD (C4CMMRD). Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: Suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J. Med. Genet.* 2014, 51, 355-365.
3. Wimmer K, Kratz, CP. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica.* 2010 May;95(5):699-701.
4. Bodo S, Colas C, Buhard O, Collura A, Tinat J, Lavoine N, et al. Diagnosis of Constitutional Mismatch Repair-Deficiency Syndrome Based on Microsatellite Instability and Lymphocyte Tolerance to Methylating Agents. *Gastroenterology.* 2015; 149:1017-29.e3.
5. Gorovoy IR, de Alba Campomanes A. A potential life-saving diagnosis-recognizing Turcot syndrome. *J AAPOS.* 2014; 18:186-188.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-31

Referans Numarası: 151

KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI İLE İLGİLİ RANDOMİZE ÇALIŞMALARIN ANALİZİMahmut Yeral¹, Can Boğa¹¹Başkent Üniversitesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi, adana

Kronik graft versus host hastalığı (cGVHD), hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonrası organ hasarına neden olarak alıcının yaşam kalitesini etkileyen önemli bir transplant komplikasyonudur. Hastalığın tedavisi için bugüne kadar yapılmış prospektif kontrollü çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada güncel literatür verilerini değerlendirerek pratik bir iş akışı oluşturmaya çalıştık.

Pubmed/ MEDLINE ve COCHRANE veri tabanı, ilgili konularda yayınlanmış tüm çalışmaları belirlemek için Eylül 2021'de tarandı.

Bireysel çalışmalarda bias hatası riski, randomize klinik çalışmalar için Cochrane Risk of Bias değerlendirme aracı kullanılarak değerlendirildi.

Allojenik HSCT uygulanan erişkinlerde cGVHD yönetimini araştıran, 2000 yılından sonra yayınlanan randomize klinik çalışmalar, prospektif gözlemsel çalışmalar dahil edilmeye uygun kabul edildi.

Mevcut analize yedi randomize klinik çalışma dahil edilmiştir (Tablo 1). RKÇ'ler için Cochrane el kitabında (sürüm 5.1.0) belirtilen kriterlere göre düşük yanlılık riski, belirsiz risk (yanlılık potansiyeline ilişkin bilgi eksikliği veya belirsizlik) veya yüksek yanlılık riski olarak derecelendirdik. Kalite değerlendirmesi Tablo 2'de açıklanmıştır.

cGVHD tedavisine yönelik klinik çalışmalar sınırlı olduğundan, hastalığın patogenetik özellikleri ve hastaların klinik durumu dikkate alınarak kişiye özel bir tedavi planı yapılması akılcı bir tedavi yaklaşımıdır. Yeterli bir immün tolerans geliştirmek için, donör kaynaklı efektör T hücrelerinin yanı sıra B lenfositlerini hedef alan tedavi alternatifleri düşünülmelidir. Proinflamatuvar sitokinler de baskılanmalıdır. Kandaki Treg hücrelerinin kütesinin artırılması, cGVHD'nin kontrolü için en önemli öncelik olmalıdır. Aslında cGVHD profilaksisinin temel mantığı, Treg hücrelerini artırarak immün tolerans geliştirmektir.

Bu çalışmada kanıt değeri olan çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Bu durumda mevcut ilaçların rasyonel olarak değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Yeni ve daha verimli bir algoritma geliştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik graft versus host hastalığı; randomize çalışma; tedavi

14. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücre Tedaviler Kongresi

10-12 Mart 2022, HİBRİT KONGRE

Baseline characteristics of randomised trials

Characteristics	Zeiser 2021	Arai 2016	Koc 2002	Chen 2019	Curtis 2021	Carpenter 2018	Flowers 2008
Prior IS drug for cGVHD	Glucocorticoids or, glucocorticoids plus 1 IS drug or ruxolitinib	Glucocorticoids	None	Unclear	Any IS drug and/or ECP	Glucocorticoids or, glucocorticoids plus non-sirolimus IS	Corticosteroid, MMF, FK-506, cyclosporine A
Center	Multicenter, International (Germany)	Multicenter, national (United States)	Single center (Fred Hutchinson)	Multicenter, national (China)	Multicenter, national (United States)	Multicenter, national (United States)	Multicenter, International
Study duration	2017-2019	2011-2014	1985-1992	2014-2017	2013-2016		2002-2005
No. of patients	319	30 vs 31	287	81 (49 vs 32)	34	72 vs 66	48 vs 47
Primary outcome	OR, FFS	SCR	TRM	RR, DP	OR	OR, CR, PR	TSS
Secondary outcome	BOR, DR, OS, QOL, change in glucocorticoid dose	TF, change in glucocorticoid dose, PRO, Skin biopsy, B cell profiles	Time-to-event, DIS, RM	TFEVI decline, LFS, OS, infections, AE	TD, median daily dose of pomalidomide	FFS, OS, QOL, AE	change in glucocorticoid dose
Median follow-up, mo	14.3	6	60	19.8 vs NA	24	6	
Treatment arms	Ruxolitinib vs BAC	Imatinib vs rituximab	Cyclosporine plus prednisone vs prednisone	MSC plus prednisone plus azithro vs prednisone plus azithro	Pomalidomid 0.5 vs pomalidomid 2 mg	Prednisone/iroclimus vs prednisone/sirolimus/CNI	ECP/CTA vs CTA
Disease type	NA	NA	NA	AML, ALL	Myeloid, lymphoid malignancy	AL, CL, MDS, lymphoma	AML, ALL, KML, NHL
Transplant type	Related, unrelated	Related, unrelated	MRD, MUD, MMRD, MMUD	MRD, MUD, MMRD, MMUD	Related, unrelated	Related, unrelated	Related, unrelated
Cell source	NA	PBSC, BM	NA	PBSC, PBSC/BM	PBSC, BM, UCB	PBSC, BM, UCB	PBSC, BM
Median age (range), y	49 (13-73) vs 50 (12-76)	56 (19-72) vs 56 (21-78)	30 (2-56) vs 31 (0.9-57.1)	32 (18-59) vs 25 (18-52)	47 (20-73) vs 52 (21-68)	50 (5-67) vs 55 (2-64)	41(16-67) vs 43 (13-67)
Male sex, no (%)	66 vs 56	56 vs 51	65 vs 53	55 vs 59	65	67 vs 50	63 vs 55

Risk of bias in the included studies by Zeiser et al. Arai et al. Koc et al. Chen et al., Curtis et al., Carpenter et al. and Flowers et al.

Randomized trials	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Zeiser 2021	+	-	-	+	+	?	+
Arai 2016	+	+	-	+	+	+	+
Koc 2002	?	?	-	?	?	+	?
Chen 2019	-	?	-	?	+	+	+
Curtis 2021	+	?	-	-	?	?	+
Carpenter 2021	?	-	-	?	?	+	?
Flowers 2008	+	+	?	+	?	?	+

■ Akut Lösemi

P-32 Referans Numarası: 152

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NÜKS HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA İKİNCİ ALLOJENİK NAKİL SONUÇLARI

Ayla Gökmen¹, Uğur Şahin², Ender Soydan³, Zafer Gökğöz⁴, Mevlüde Kurdal Okcu², Ülkü Ozan¹, Önder Arslan⁵, Muhit Özcan⁵

¹Medicana Bursa Hastanesi

²Medicana International Ankara Hastanesi

³Güven Hastanesi

⁴Lösante Çocuk Ve Erişkin Hastanesi

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Hematolojik malignitelerde allojenik kök hücre nakli (KHN) sonrası relaps, hastalığın tipi ve transplantasyon öncesi hastalık durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte en sık görülen ve en önemli tedavi başarısızlığı nedenidir. Allojenik KHN sonrası relapslarda son yıllardaki gelişmelere rağmen prognoz halen kötü olup standart ve optimal bir tedavi seçeneği yoktur.

Hastalar ve Method: Nisan 2015 ve Ekim 2021 arasında allojenik nakil sonrası nüks etmiş ve ikinci kez allojenik KHN yapılan 33 hematolojik maligniteli hasta (AML: 20, ALL: 9, MDS: 1, KML: 2, myelofibrozis: 1) retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların median yaşı 32 (20 -66), kadın/erkek oranı 13/20 dir. Nakil öncesi 14 hasta (42.4%) morfolojik tam remisyonda iken 19 hasta (57.6%) aktif hastalık durumunda nakile alınmıştır. İlk remisyon süresi 20 hastada (60.6%) 1 yıldan kısa (erken nüks), 13 hastada (39.4%) 1 yıldan uzundur. (geç nüks). Oniki hastada (36.4%) aile içi, 16 hastada (48.5%) akraba dışı, 5 hastada (15.2%) haploidentik vericiden nakil yapılmıştır. Aynı verici 11 (33.3%) hastada kullanılırken, 22 hastada (66.7%) hastada farklı bir verici kullanılmıştır. Myeloablative hazırlık tedavisi 17 hastada (51.5%), indirgenmiş yoğunluklu hazırlık tedavileri ise 16 hastada (48.5%) uygulanmıştır. Yüz gün tedavi ilişkili mortalite (TRM) 27.2 %, 1 yıl toplam

sağkalım 30% saptanmıştır. İkinci nakilde farklı verici kullanılması sağkalımı etkilememiştir.

Tartışma ve sonuç: Allojenik kök hücre nakli sonrası nüks hastalarda tedavi önemli bir problemdir. İkinci kök hücre nakli ile kabul edilebilir TRM sağlanabilmekte ve çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunu erken nükseden ve nakil öncesi aktif hastalığı bulunan hastaların oluşturmasına rağmen, hastaların bir kısmında uzun süreli sağkalım elde edilebilmektedir.

Anahtar kelimeler: allojenik kök hücre nakli, nüks, ikinci nakil

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

P-33 Referans Numarası: 153

KÖK HÜCRE DONDURULMA AŞAMASINDA KULLANILAN 2 YÖNTEMİN YAN ETKİ PROFİLİNİN İNCELENMESİ

Kemal Aygün¹, Özgür Mehtap¹, Merve Gökçen Polat¹, Emel Merve Yenihayat¹, Hayrunnisa Albayrak¹, Haşim Atakan Erol¹, Ayfer Gedük¹, Pınar Tarkun¹, Abdullah Hachaneffoğlu¹

¹Kocaeli Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

Giriş: Otolog kök hücre nakli işlem basamakları; mobilizasyon rejimi uygulaması, kök hücre aferezi, kriyoprezervasyon, yüksek doz kemoterapi uygulaması ve kök hücre infüzyonundan oluşmaktadır. Kriyoprezervasyon işlem basamağında, hematopoietik kök hücrelerin likit ya da buhar azot tanklarında donmadan zarar görmesini engellemek amacıyla genellikle %10 ya da %5 konsantrasyonlarında dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılır. (1). Dimetil sülfoksit kullanımı birçok yan etkiye neden olmaktadır. Bu yan etkiler sıklıkla gastrointestinal sistem ve kardiyolojik sistemle ilişkilidir. Hipertansiyon, hipotansiyon ve bradikardi daha sık görülen kardiyolojik yan etkilerdir. Daha az görülen yan etkiler ise; elektrokardiyografik anormallikler, pulmoner ödem ve kardiyak aritmi.

Gastrointestinal sistemle ilişkili yan etkiler; bulantı-kusma, abdominal kramp ve diyare vb. dir. DMSO'nun bulantı-kusma oluşturma fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, kan dolaşımına katıldığı anda kemoreseptör trigger zone yoluyla kusma merkezini uyardığı düşünülmektedir(2). Ayrıca DMSO'nun oluşturduğu kokunun bulantı-kusma oluşumunda önemli etkisinden söz edilmektedir(3). Anafilaksi, böbrek yetmezliği, nöbetler, akut hepatotoksisite ve hemoliz çok daha nadir görülen diğer yan etkilerdir(4-6)

Kök hücre infüzyonu sırasında hastalar olası yan etki veya komplikasyonlar açısından yakın takip edilmektedir. Biz çalışmamızda 2 farklı konsantrasyonda hazırlanan solüsyon ile saklanan kök hücre ürünlerinin infüzyonu sırasında oluşan yan etkileri kıyaslamak istedik.

Yöntem: %20 RPMI+%10 DMSO veya %6 HES+ %5 DMSO olmak üzere iki farklı yöntemle hazırlanan ürünler hastalara verilerek yan etkiler kayıt edilerek incelendi.

Sonuç: Toplam 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %53'ünün kök hücre toplama işlemi %20 RPMI+%10 DMSO yöntemi ile %47 si ise %6 HES+ %5 DMSO yöntemi ile olmuştur. hastaların %41 i kadın %59 u erkek idi. Hastaların % 65'i multiple myelom, %9 'u Hodgkin Lenfoma, %26'sı ise Non-Hodgkin Lenfoma oluşmaktaydı.

Hastaların %48 inde yan etki görüldü. Bu yan etkilerden en sık görüleni %29 (29 kişi) ile hipertansiyon idi . Hastaların %6 sında(6 kişide) bulantı kusma görüldü. 1 kişide ise (%1) bilinç kaybı oluştu.

Yan etki görülen hastaların %75'i (36) %20 RPMI+%10 DMSO yöntemi kullanılanlarda, %25'i (12) ise %6 HES+ %5 DMSO yöntemi kullanılan hastalarda de olarak görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001) Lökozit veya trombosit engraftmanı arasında farklı saptandı.

% 6 HES+ %5 DMSO yöntemi etkinlik açısından eşit etkinlikte olmakla beraber, yan etki açısından daha az yan etki tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu yöntemle toplanması daha uygundur.

Anahtar kelimeler: DMSO, kök hücre, otolog nakil

Kaynaklar

- Elif Sözeri Öztürk, Sevinç Kutlutürkan Non-pharmacological applications in the management of nausea and vomiting during autologous stem cell infusion Cukurova Med J 2018;43 (4) :1068- 1070 DOI : 10.17826 I cumj.3g 4297
- Gonella S, Berchiolla P, Bruno B, Di Giulio P. Are orange lollies effective in preventing nausea and vomiting related to dimethyl sulfoxide? a multicenter randomized trial. Support Care Cancer, 2014;22:2417 -24.
- Eisenberg S, Wickline M, Linenberger M, Gooley T, Holmberg L. Prevention of dimethylsulfoxide related nausea and vomiting by prophylactic administration of ondansetron for patients receiving autologous cryopreserved peripheral blood stem cells. Oncol Nurs Forum. 2013;40:285-92
- Berz D, Colvin G. Cryopreservation of hematopoietic and non-hematopoietic stem cells -a review for the clinician. In New Advances in Stem Cell Transplantation (Ed. T Demirer):231- 66. Rijeka, Croatia,Intech, 2012.
- Horacek JM, Jebavy L, Jakl M,Zak P, Mericka P, Maly J. Cardiovascular changes associated with infusion of hematopoietic cell grafts in onco hematological patients -- impact of cryopreservation with dimethyl sulfoxide. Exp Oncol . 2009 ;31 :121 -2.
- Shu Z, Heimfeld S, Gao D. Hematopoietic SCT with cryopreserved grafts: adverse reactions after transplantation and cryoprotectant removal before infusion. Bone Marrow Transplant. 2014;49:469-76

■ Akut Lösemi**P-34****Referans Numarası: 154****RELAPS REFRAKTER AKUT LENFBLASTİK LÖSEMI HASTASINDA BLİNATUMOMAB SONRASI ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLI****Ferda Can¹, Beytullah Altınkaynak¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş², Gülsüm Özet³**¹Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi

Blinatumomab; CD19 ve CD3'e bağlanarak, yüzeyinde CD19 bulunan B lenfoblastları T-hücelere tanıtarak T hücrenin hedefi haline gelmesini sağlayan bir bispesifik monoklonal antikordur. Ülkemizde relaps/refrakter CD19 pozitifliği gösterilmiş Philadelphia kromozomu negatif prekürsör B hücreli Akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgularında kullanılabilir.

Kurtarma tedavisi sonrası nüks gelişen bir kür blinatumomab tedavisi sonrası minimal kalıntı hastalık (MKH) negatif tam yanıt ile allojeneik kök hücre nakli yapılan vakamızı sunduk.

23 yaş erkek hasta temmuz 2020' de Pre-B ALL tanısı konuldu. Tanı lökosit sayısı 116 x 10⁹/L olan hastanın ALL genetik testleri negatif olan hastaya Linker kemoterapisi başlandı. İndüksiyon sonrası morfolojik tam yanıt olan hastanın akım sitometrik olarak bakılan MKH 53 /10 000 olarak tespit edildi. MKH pozitifliği ve yüksek riskli olması, hastanın yabancı uyruklu olması ve kardeş donör adaylarının HLA için test edilemeyeceği öğrenilmesi üzerine hastaya Türkök donör taraması yapıldı. HLA 10/10 uyumlu donör tespit edildi. Donör işlemleri devam ederken kemoterapisine devam edilen hastanın nakil hazırlığı sırasında kol ve sırtında makülopapüler döküntü nedeniyle yapılan cilt biyopsisi sonucu minimal perivasküler kronik inflamasyon olarak raporlandı. Aynı zamanda periferik yaymada atipik hücre olmayan hastanın yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde % 40 blast tespit edildi. Hastaya FLAG kurtarma tedavisi verildi. Sonrasında yapılan kemik iliği değerlendirmesinde %10-15 blast izlendi. Hastaya, donör kök hücresi de temin edilmiş olması üzerine blinatumomab monoterapisi verildi. Tedavi sırasında komplikasyon izlenmedi. 1 kür bitiminde yapılan kemik iliği aspirasyonda blast oranı %5 altında, MKH < 1/10 000 olarak tespit edildi. Hastaya HLA 10/10 uyumlu donörden fludarabine+total vücut ışınlaması+anti timosit globulin ile hazırlama rejimi sonrasında allojeneik kök hücre nakli yapıldı. Greft versus hastalığı (GVHH) profilaksisi olarak posttransplant siklofosfamid ve siklosporin verildi. +13. günde trombosit, + 16. günde nötrofil engraftmanı oldu. Hastanın takibinde nakil sonrası 32. Günde biyopsi ile doğrulanmış Glusberg grade 2 akut cilt GVHH gelişti. Hastaya 0,5 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi başlandı. Cilt lezyonları hızla geriledi. 1. Ay kimerizmi %100 tespit edilen hasta halen tam hematolojik yanıtta izlenmektedir.

ALL tedavisinde son yıllarda giderek artan sayıda yeni tedavi ajanları geliştirilmektedir. Bu ajanların en önemlilerinden bir tanesi olan blinatumomab

relaps refrakter olgularda kür amacıyla hedeflenen transplantasyon tedavisine basamak olarak kullanılan bir ajandır. Sitokin salınım sendromu, tümör lizis, nörotoksisite, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi yan etkileri nedeniyle yakın takip gerektiren bir ajan olan blinatumomab relaps/refrakter B-ALL vakalarda kurtarma tedavisine göre yaklaşık 2 kat tam yanıt sağlayarak hem allojeneik kök hücre nakli olasılığını arttırmakta hem de toplam sağkalımı uzatabilmektedir. Çalışmalarda ortalama 2 kür blinatumomab verilmiş olup nakile köprü olarak kullanılması durumunda ideal kür sayısı için bir görüş birliği yoktur. Vakamızda 1 kurtarma tedavisi sonrası tam yanıt elde edemediğimiz hastamıza 1 kür blinatumomab sonrası MKH negatif tam yanıt ile AKHN yaptık.

Anahtar kelimeler: Blinatumomab, relaps akut lenfoblastik lösemi, allojeneik kök hücre nakli

Kaynaklar

Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Brüggemann M, Klapper W, Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):836-847.

Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, Raetz EA, Zugmaier G, Sharon E, Bernhardt MB, Terezakis SA, Gore L, Whitlock JA, Pulsipher MA, Hunger SP, Loh ML. Effect of Postinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Mar 2;325(9):833-842.

ökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, Diedrich H, Topp MS, Brüggemann M, Horst HA, Havelange V, Stieglmaier J, Wessels H, Haddad V, Benjamin JE, Zugmaier G, Nagorsen D, Bargou RC. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018 Apr 5;131(14):1522-1531.

■ Deneysel Kök Hücre Nakli**P-35****Referans Numarası: 155****KNL TEDAVİSİNDE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN ÖNEMİ; 2 OLGU SUNUMU****Osman Kara¹**¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medical Park Göztepe Uygulama Hastanesi-İstanbul

İlk olarak 1920'lerde Tuohy tarafından tanımlanan Kronik Nötrofilik Lösemi (KNL), BCR-ABL1 gen mutasyonunun negatif olduğu ve kan dolaşımında kalıcı nötrofilik proliferasyon ve granülositik hiperplazi ile karakterize, çok nadir görülen bir miyeloproliferatif neoplazidir (MPN). Gerçek insidans bilinmemektedir, ortalama tanı yaşı genellikle 67'dir.

CNL tanı kriterleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

CSF3R T618I mutasyonu olan KNL olgularında prognoz kötü iken, diğer CSF3R mutasyonlarının varlığında prognoz orta düzeydedir. Genel sağkalım 21-30 aydır ve 5 yıllık sağkalım oranları %28 civarındadır. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT) dışında hiçbir tedavi modalitesi sağkalım avantajı sağlamasa da, kabul edilmiş bir 'tedavi standardı' i yoktur. İlk kez 1996 yılında Hasle ve arkadaşları tarafından iki KNL vakasına HSCT uygulanmış ve uzun süreli remisyon sağlanmıştır. Blastik fazda KNL olgularında yapılan HSCT işleminde kötü sonuçlar alınırken, kronik fazda yapılırsa tatmin edici sonuçlar alınabilmektedir. HSCT sonrası 1 yıllık medyan sağkalım %40 olarak bildirilmiştir.

Olgu 1: 30 yaşında kadın hasta 2016 yılında rutin check-up sırasında fark edilen lökositoz nedeniyle hematoloji polikliniğine refere edilmiş. Asemptomatik hastada saptanan tek klinik bulgu splenomegali idi (longitudinal uzunluğu 19 cm). Hastanın laboratuvar bulguları Tablo-2'de verilmiştir. t(9;22) mutasyonu FISH yöntemi ile tespit edilmedi. JAK2 V617F, CALR ve MPL mutasyonları da gözlenmedi. Periferik yaymada matür nötrofillerden oluşan lökositoz görülürken, blast morfolojisinde hücre bulunmadı. Kemik iliği biyopsisinde hiperselülarite (>%95 selülarite), M/E oranı 15:1, miyeloblast <%5 ve hafif retikülün fibrozis izlendi. Yeni nesil dizileme analizi ile tüm genom dizilimi yapıldı, pThr618Ile CSF3R gen mutasyonu tespit edildi. Hastaya KNL tanısı konuldu. Yaklaşık 14 ay hidrok-siüre kullanan hastada klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir iyileşme

Sonuç: ABO major uyumsuzluğu olan 39 AKHN işlemi saptandı, yedisinde çift yönlü uyumsuzluk mevcuttu. Demografik ve diğer veriler Tablo 1 de görülmektedir. Minör uyumsuz ve toplam nakillere göre tüm parametrelerde farklılık görülmedi. Majör ABO uyumsuz grupta sağkalım verisi historik veri ve diğer nakillerden farklı bulunmadı. Az sayıda olması sebebiyle, müdahenin katkısı hakkında yorum yapılamadı. Saf eritroid aplazi gelişen iki vakada alıcılara O pozitif, vericilere A pozitif ve anti-A titreleri yüksekti; birisinde alıcıya plazmaferez yapıldı, diğerinde ise yapılmadı. Geç hemolitik reaksiyonların takibinde ve subgroup uyumlu transfüzyonda eksiklikler olduğu görüldü.

Tartışma: Çevresel kan kaynaklı ve düşük hematokritli ürünlerde, müdahesiz ABO major uyumsuz AlloKHN'de normale yakın bir seyir beklenmektedir. Bu çalışmada buna paralel şekilde engraftman-kimerizm problemi, eritrosit transfüzyon ihtiyacı ve nakile bağlı komplikasyon veya ölüm oranlarında artış saptanmamıştır. Kan grubu değişimi zamanı üzerine net yorum yapılamamıştır. Az sayı sebebiyle kemik iliği kaynaklı ürünler için ek yorum yapılamamış olmakla beraber, nakil seyrinde özel sorun bildirilmemiştir. Saf eritroid aplazi literatürle uyumlu olarak yüksek anti-A titrelere, verici A (+), alıcı O(+) ve kardeş verici durumlarında görülmüştür, farklı olarak myeloablatif nakilde meydana gelmiştir. Azaltılmış yoğunluklu nakilde sık gözlenen gecikmiş hemolitik reaksiyon, veri eksikliği sebebiyle net değerlendirilememiş olup, belirgin hemoglobin düşüşü olmaması sebebiyle anlamlı olmadığı düşünülmüştür. Öte yandan GvHH profilaksisinde mikofenolat yerine metotreksat tercih edilmiş olmasının katkısı olabileceği düşünülmüştür. Literatürde de benzer şekilde belirtildiği üzere, birincil ve ikincil graft yetersizlikleri ve graft disfonksiyonu üzerine heterojen ve az hastadan oluşan bir grupta çıkarım yapmak mümkün olmamıştır. Bazı yayınlarda bildirilmiş olmakla birlikte GvHH oranlarında artış mevcut değildir. Mevcut bulgularla, majör ABO uyumsuzluğunda, doğru transfüzyon protokolü veya yakın takip ile özellikle çevresel kan kullanıldığında, müdahale yapılmaksızın komplikasyonsuz AKHN mümkün gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: allojenik kök hücre nakli, kan grubu uyumsuzluğu

Kaynaklar

Worel N. ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfus Med Hemother*. 2016 Jan;43(1):3-12. doi: 10.1159/000441507. Epub 2015 Oct 29. PMID: 27022317; PMCID: PMC4797460.

Allojenik kök hücre nakli yapılan major kan grubu uyumsuzluğu bulunan hastaların incelenmesi

Değişkenler	Kategori	Çift yönlü uyumsuzluk (n=7)	Majör uyumsuzluk (n=27)	Toplam (n=34)
Yaş	Ortalama(SD)	31 (8)	41 (15)	39 (15)
	Aralık	22-45	18-67	18-67
Cinsiyet	Kadın	3 (%43)	11 (%40)	14 (%41)
	Erkek	4 (%57)	16 (%60)	20 (%59)
Hazırlık rejimi	Myeloablatif	3 (%40)	12 (%44)	15 (%44)
	Yoğunluğu azaltılmış	4 (%60)	15 (%56)	19 (%56)
HLA uyumu	Tam uyumlu	5 (%71)	24 (%88)	29 (%85)
	Tam uyumlu değil	2 (%29)	3 (%12)	5 (%15)
Transplantasyon tarihi	2013-2016	0	13 (%48)	13 (%38)
	2016-2019	4 (%57)	6 (%22)	10 (%29)
	2019-2022	3 (%43)	8 (%30)	11 (%32)
CD3+ hücre, 10 ⁶ /kg	Ortalama	2.09 (1.08)	2.39 (0.87)	2.33 (0.9)
	Aralık	0.5-3.65	0.5-4.13	0.5-4.13
CD34+ hücre, 10 ⁶ /kg	Ortalama	3.84 (1.75)	5.77 (2.55)	5.37 (2.51)
	Aralık	2.27-6.85	1.92-11.38	1.92-11.38
Hastalık tipi	AML	4 (%58)	13 (%48)	17 (%50)
	ALL		2 (%7)	2 (%6)
	MDS		2 (%7)	2 (%6)
	NHL	1 (%14)	3 (%11)	4 (%12)
	HL	1 (%14)	3 (%11)	4 (%12)
	Aplastik Anemi		3 (%11)	3 (%9)
	KML		1 (%4)	1 (%3)
	MM	1 (%14)		1 (%3)
Donör tipi	Unrelated	3 (%43)	4 (%15)	7 (%20)
	Related	4 (%57)	23 (%85)	27 (%80)
Müdahale		0	6 (%22)	6 (%18)
Netrofil engraftmanı	Ortalama(SD)	18.8 (6.46)	20.1 (5.6)	19.87 (5.72)
	Aralık	11-31	13-39	11-39

Allojenik kök hücre nakli yapılan major kan grubu uyumsuzluğu bulunan hastaların incelenmesi

Değişkenler	Kategori	Çift yönlü uyumsuzluk (n=7)	Majör uyumsuzluk (n=27)	Toplam (n=34)
Yaş	Ortalama(SD)	31 (8)	41 (15)	39 (15)
	Aralık	22-45	18-67	18-67
Cinsiyet	Kadın	3 (%43)	11 (%40)	14 (%41)
	Erkek	4 (%57)	16 (%60)	20 (%59)
Hazırlık rejimi	Myeloablatif	3 (%40)	12 (%44)	15 (%44)
	Yoğunluğu azaltılmış	4 (%60)	15 (%56)	19 (%56)
HLA uyumu	Tam uyumlu	5 (%71)	24 (%88)	29 (%85)
	Tam uyumlu değil	2 (%29)	3 (%12)	5 (%15)
Transplantasyon tarihi	2013-2016	0	13 (%48)	13 (%38)
	2016-2019	4 (%57)	6 (%22)	10 (%29)
	2019-2022	3 (%43)	8 (%30)	11 (%32)
CD3+ hücre, 10 ⁶ /kg	Ortalama	2.09 (1.08)	2.39 (0.87)	2.33 (0.9)
	Aralık	0.5-3.65	0.5-4.13	0.5-4.13
CD34+ hücre, 10 ⁶ /kg	Ortalama	3.84 (1.75)	5.77 (2.55)	5.37 (2.51)
	Aralık	2.27-6.85	1.92-11.38	1.92-11.38
Hastalık tipi	AML	4 (%58)	13 (%48)	17 (%50)
	ALL		2 (%7)	2 (%6)
	MDS		2 (%7)	2 (%6)
	NHL	1 (%14)	3 (%11)	4 (%12)
	HL	1 (%14)	3 (%11)	4 (%12)
	Aplastik Anemi		3 (%11)	3 (%9)
	KML		1 (%4)	1 (%3)
	MM	1 (%14)		1 (%3)
Donör tipi	Unrelated	3 (%43)	4 (%15)	7 (%20)
	Related	4 (%57)	23 (%85)	27 (%80)
Müdahale		0	6 (%22)	6 (%18)
Netrofil engraftmanı	Ortalama(SD)	18.8 (6.46)	20.1 (5.6)	19.87 (5.72)
	Aralık	11-31	13-39	11-39

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-37

Referans Numarası: 159

ABO UYUMSUZ HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sıdıka Gülkan Özkan^{1,3}, Alpha Şekuri², Şenay Açık², Sinem Özdemir Serin³, Hasan Atilla Özkan^{1,3}

¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

²Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı

³Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi

Giriş: Allojenik kök hücre naklinde engraftman, klinik sonuçlar ve graft versus host hastalığı/graft versus lösemi etkisinin dengesinde human leukocyte antigens (HLA) uyumu kritik öneme sahiptir. Kan grup uyumu ise HLA uyumu kadar kritik öneme sahip olmasa da akut hemolize, gecikmiş eritrosit engraftmanına, pure red cell aplaziye (PRA), gecikmiş granulosit ve trombosit engraftmanına, yolcu lenfosit sendromu ilişkili gecikmiş hemolize sebep olabilmektedir. Bu nedenle nakil süreci öncesinde gerekli analizler yapılarak olası komplikasyonların önlenmesi hedeflenmelidir. Literatürde kan grubu uyumsuzluğunun hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonuçlarına etkisi olmadığını gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Ancak azalmış sağkalımla ilişkili olduğunu gösteren kısıtlı sayıda çalışma da mevcuttur. Bu çalışmada merkezimizde yapılan kan grubu uyumsuz HKHN sonuçları özetlenecektir.

Metot: Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Erişkin kemik iliği nakil ünitesinde Allojenik kök hücre nakli yapılan toplam 61 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Majör ve iki yönlü uyumsuz nakiller ayrı ayrı analizleri yapıldı.

Bulgular: Toplam 60 hastaya (28 erkek, 32 kadın) allojenik kök hücre nakli yapılmıştı ve bunların %11,6'sında (n=7) iki yönlü, %21,6'sında (n=13) majör ve %16,6'sında (n=10) minor ABO uyumsuz nakillerdi. Majör ve iki yönlü uyumsuz nakiller toplam 20 hastadan oluşmaktaydı ve bu hasta grubunun analizleri detaylandırıldı. Alıcılarda en sık tanı AML(%55) idi. Haploidentik nakil hastaların %45'inde, tam uyumlu akraba ve akraba dışı nakil %25'inde ve 9/10 HLA uyumlu nakil %30'unda tercih edilmişti. Erkek donörlerden daha fazla nakil yapılmıştı (%80). En sık FLU/BU2 rejimi (%25) tercih edilmişti. Bir hastada kemik iliği kaynaklı, diğer tüm hastalarda periferik kan kaynaklı kök hücre ile allojenik kök hücre nakli yapılmıştı. Post transplant siklofosfamid ve siklosporin ile akraba verici

nakillerinde buna ek olarak iki ajana mikofenolat mofetil eklenmesi ile akraba dışı ve haploidentik vericilerden yapılmış kök hücre nakillerinde graft versus host hastalığı koruması yapılmıştı. Major ABO uyumsuzuz hastada plazmaferez, bir üründe ise eritrosit depleasyonu ile hemoliz profilaksisi yapılmıştı. Dondurulmuş ürün 10 hastada (%59) kullanılmıştı. Major ve bidirectional nakillerde trombosit ve nötrofil engraftman süresi arasında fark yok iken iki yönlü uyumsuz nakillerin sağ kalımının daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0.022$). Pure red cell aplazi gelişme oranı %20 (n=4) tespit edildi ve tüm hastalarda major kan grubu uyumsuzluğu mevcuttu. Pure red cell aplazi gelişen hastaların bortezomib tedavisine yanıt oranı %100 tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda ABO uyumsuz HKHN'de iki yönlü uyumsuz nakil sonuçları literatürdeki birçok çalışmanın aksine azalmış sağkalımla ilişkili bulundu. Bunun yanında pure red cell aplazi gelişme oranı literatür ile uyumlu tespit edildi. Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle PRA için risk faktörlerinin analizi yapılmadı. Fakat bu çalışmanın sonucu bortezomibin PRA tedavisinde oldukça etkin bir tedavi olduğu destekledi.

Anahtar kelimeler: ABO uyumsuzluk, pure red cell aplazi

■ Hücre Terapisi / Hücre Tedavisi

P-38

Referans Numarası: 30

ALLOGENEİK NAKİL SONRASI GELİŞEN HEMOROJİK SİSTİTİN CD45RA DEPLETED MULTİPESİFİK T HÜCRESİ İNFÜZYONU İLE TEDAVİSİ

Hakan Özdoğu¹, Cem Kis¹, Can Boğa¹, Mahmut Yeral¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet: BK virüs ilişkili hemorojik sistit (BKV-HC) hemopoetik kök hücre nakillerinde önemli komplikasyonlardan birisidir. Alternatif donörlerden yapılan nakillerdeki artışla birlikte prevalans giderek artmaktadır. Klinik bulgular BKV-HC tipik olarak ağrılı hematürü, üriner obstrüksiyon, üretrit, böbrek fonksiyonlarında bozulmadır. Etkili tedavi seçenekleri ise sınırlıdır.

Olgu Raporu: Yirmi yaşında erkek hasta, Pansitopeni, aplastik anemi tanısı ile merkezimize refere edildi. Fizik muayenede cilt ve konjoktiva-lar soluk, ağızda hemorojik büller, dilte peteşi ve ekimozlar mevcuttu. Laboratuvar; Hb 10.06 gr/dL, BK:1550 10³µL, Nötrofil: 0.0973 10³ µL, Trombosit: 4,82 10³ µL idi. Kemik iliği aspirasyonu hiposelüler, makrofaj artışı mevcuttu. Kemik iliği biyopsisinde %1-2 selülariteye sahip ilik dokusu olarak değerlendirildi. Parvovirüs B19 IgM pozitif geldi. DEP testi: negatif bulundu. Taramalarda yurt içi ve yurt dışında HLA uyumlu donör bulunamadı. Risk değerlendirilmesi yapılarak ilk sıra tedavi olarak 16.04.2021 tarihinde Revolate 150, Siklosporin, ATG (Horse) başlandı ve destek tedavilere devam edildi. Ancak immünoşpresif tedaviye cevapsız olduğu değerlendirilerek 20.10.2020 tarihinde kardeşinden haplo allogeneik nakil yapıldı. Hazırlama rejimi Flu 150/ Bu 6,4/ ATG 20/Cy 29/ TBI 200 cGy (Cyc/MMF 2000 mg/Cy 100) verildi. Nakil sonrası 25. Günde sistit gelişti, Siprofloksasin başlandı, CMV PCR 400 kopya/ml tespit edildi, foskarnet ile tedavi edildi. İdrar BK: PCR 546499690674 kopya/ml, immünoşpresif ilaçlar (MMF, steroid) azaltıldı. IVIG verildi. Leflunamid (Arava) başlandı., Serum BK: PCR 12422 (09.12.2020) olarak tespit edildi. Hastanın her iki böbrek ve üreter trasesi boyunca ağrı ve hassasiyeti gelişti. Sol üretere gelişen darlık nedeni ile DJ stend kondu Kreatinin değerinde yükselme tespit edildi. Serum BK PCR 417645 kopya /ml olarak belirlendi. Hastaya nakil sonrası 63. Günde (22.12.2021) LABCELL den temin edilen HLA-A02 uyumlu CD45RA depleated multyspesifik T cell (41.6 milyon hücre) infüze edildi. İnfüzyon ilişkili bir reaksiyon ve sonrasında GVHD gelişmedi. Takiplerde serum BK: PCR 30341/7656/2280/211 kopya/ml idi. 12.03.2021 tarihinde negatifleşmişti. Klinik bulgular hızla düzeldi. Graft kaybı olmadı. Hasta halen nakil sonrası 424. Günde remisyonunda izlenmektedir.

Tartışma: BKV'ye karşı güçlü klinik etkililik kanıtı olan spesifik bir antiviral ilaç yoktur. BKPyV'ye bağlı üreter darlığı, HCT alıcılarda nadiren bildirilmiştir [1,2]. Bir raporda, BKPyV enfeksiyonu olan bir HCT alıcısında hemorajik sistit ve ardından bilateral üreteral stenoz geliştiği bu da BKPyV'nin yükselen bir enfeksiyona neden olabileceğini düşündürmüştür [1]. BKPyV virüsü,nadiren biyopsi ile kanıtlanmış olan daha yüksek böbrek yetmezliği riski ile ilişkilendirilmiştir [3].

BK viremisinin tedavisinde en önemli yaklaşım, akut rejeksiyon riskini artırabilen ve GVHD'yi şiddetlendirebilen immünoşpresyon rejiminin kademeli olarak azaltılmasıdır. Virüs spesifik T Hücre tedavisi deneysel bir tedavidir. Nitekim hastamızda konservatif tedbirle (hidrasyon , mesane irrigasyonu, trombosit desteği, v.b), fluoroquinolon ,IVIG,neflunamid, traneksamik asit, uygulanması ve immünoşpresif ajanların mümkün olan şekilde azaltılmış olmasına rağmen BK PCR kopya sayısı şiddetli şekilde artmış , klinik ağırlaşmış, üretrit, üreter darlığı ve nefrit bulguları gelişmiştir.

Sonuç: Standart tedavilere cevap alınamayan, ağır hemorojik sistit yanı sıra BK ilişkili üretrit, üretral stenoz ve nefrit gelişen hastada adoptif tedavi olarak HLA-A02 uyumlu CD45RA depleated multyspesifik T cell tedavisi etkin ve güvenli bir şekilde uygulanarak yüz güldürücü bir sonuç alınmıştır. Bu klinisyenler için zorluk oluşturan bu tedavide cesaret verici bir tedavi seçeneği olmuştur

Anahtar kelimeler: Cystitis, T-Cell Specificity, Adoptive Cellular Immunotherapy, **Kaynaklar**

1. Hwang YY, Sim J, Leung AY, Lie AK, Kwong YL. BK virus-associated bilateral ureteric stenosis after haematopoietic SCT: viral kinetics and successful treatment. Bone Marrow Transplant. 2013 May;48(5):745-6.
2. Khan H, Oberoi S, Mahvash A, Sharma M, Rondon G, Alousi A, Shpall EJ, Kontoyannis DP, Champlin RE, Ciurea SO. Reversible ureteral obstruction due to polyomavirus infection after percutaneous nephrostomy catheter placement. Biol Blood Marrow Transplant. 2011 Oct;17(10):1551-5.
3. O'Donnell PH, Swanson K, Josephson MA, Artz AS, Parsad SD, Ramaprasad C, Pursell K, Rich E, Stock W, van Besien K. BK virus infection is associated with hematuria and renal impairment in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Sep;15(9):1038-1048.e1

■ Aplastik Anemi

P-39

Referans Numarası: 74

ALLOGENEİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI AKUT MYELOİD LÖSEMİ GELİŞEN APLASTİK ANEMİ : OLGU SUNUMU

Vahap Okan¹, Derviş Murat Akkurd¹, Ali Tekbaşı¹, Abdi İbrahim Halil Sönmez¹, Zeynep Kaçmaz¹, Handan Haydaroglu Şahin¹

¹Gaziantepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

Giriş: İmmünoşpresif tedavinin aksine hematopoetik kök hücre nakli ile tedavi edilen hastalarda nadiren lösemi veya MDS gelişir (1). Ülkemizden bir çalışmada MDS, lösemi, PNH veya sekonder malignite gözlenmemiş(2) olup biz de aplastik anemi sonrası kardeşinden kemik iliği nakli olmuş ve yıllar sonra akut myeloid lösemi hastamızı sunarak literatüre katkı sunmak.

Olgu: İ.Ö. 25 yaşında erkek hasta , Kasım 2021'de halsizlik ile başvurdu. 2007'de aplastik anemi tanısı sonrası dış merkezde (Antalya Akdeniz Üniversitesi)'nde kardeşinden allogeneik kemik iliği nakli olma öyküsü varmış. Hastanın bakılan tetkiklerinde Beyaz küre sayısı: 11470 , nötrofil 2080 , monosit sayısı : 5400 , hemogloblin 15.1 , trombosit sayısı 52000 saptandı. Periferik yaymada şüpheli blastik hücreler de görülünce hastaya kemik iliği incelemesi yapıldı. Yapılan kemik iliğünde flowsitometride %32 monoblast ve aspirasyonda %30 blast saptandı. Hastaya akut myeloid lösemi tanısı konuldu. Genetik sonuçlarında 46,XY der (21)add(21)(q22) saptandı. FLT3 D835 negatif saptandı. Orta sitogenetik risk(NCCN) kabul edildi.Standart 7+3 tedavisi başlandı. 7+3 tedavisi sonrasında yapılan kontrol kemik iliği incelemesinde %11 blast saptandı. Refrakter sekonder AML kabul edilip FLAG-eto tedavisi başlandı. Hastanın halen hematoloji servisimizde tedavisi devam etmektedir.

Sonuç: İmmünoşpresif tedavinin aksine hematopoetik kök hücre nakli ile tedavi edilen hastalarda nadiren lösemi veya MDS gelişir (1). Ülkemizden bir çalışmada MDS, lösemi, PNH veya sekonder malignite gözlenmemiş(2) olup biz de aplastik anemi sonrası kardeşinden kemik iliği nakli olmuş ve yıllar sonra akut myeloid lösemi gelişmiş olan hastamızda 21.kromozom duplikasyonu/derivasyonu (der (21)add(21)(q22) saptadık. Bir çalışmada (3) bu kromozomal bozukluğun kötü prognostik faktör ile ilişkili olabileceği gösterilmiş. Bizim hastamızın kliniği de refrakter akut myeloid lösemi şeklinde olup yine bu kromozomal bozukluk ile ilişkili olabilir. Biz de olgumuzu sunarak literatüre katkı sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: akut myeloid lösemi , aplastik anemi

Kaynaklar

1. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: Bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica* 2014;99:1784-91.
2. Işık P, Özbek NY. Edinsel Aplastik Anemili Çocuklarda Allojenik Kök Hücre Nakli .Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2019; 13(2): 57 - 62. Doi: 10.12956/tjpd.2017.328
3. Mikulasovich, Michael, et al. "Duplication and triplication of der (21) t (8; 21)(q22; q22) in acute myeloid leukemia." *Cancer genetics and cytogenetics* 188.2 (2009): 83-87.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-40

Referans Numarası: 163

BCG LENFADENİTLİ İKİ ÇOCUK HASTADA ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ

Davut Albayrak¹¹Medicalpark Samsun Hastanesi

BCG lenfadenit, aşı sonrası ve aşı etkeni ile gelişen yerel bir tüberküloz enfeksiyonudur. İmmün yetmezlik olan hastalarda, yayılma, deriye akıntı geliştirme ve sistemik tüberküloz geliştirme riskleri taşır. İmmün yetmezlik olan kişilerde aşı sonrası BCG lenfadenit, ilaçla tedavinin başarısının azalması sebebiyle tedavisi zor bir enfeksiyon olarak karşımıza çıkar. Allojenik kemik iliği nakli öncesi ve sonrası BCG lenfadenit ile ilgili yeterli yayın yoktur. Cerrahi girişimle ilgili yayın daha azdır.

Biz allojenik kemik iliği nakli öncesi BCG lenfadenit geliştiren bir ve nakil sonrası lenfadenit gelişen bir BCG lenfadenit vakası sunuyoruz.

Hasta 1: İki aylık kız hasta Irak'ta, herediter hemofagositik lenfositosis tanısı alan ve perfl1 mutasyonu bulunan hastaya, HLH 2004 protokolü başlanmıştır. Hasta remisyona girdikten sonra, kardeşinden allojenik kemik iliği nakli yapılmak üzere bize gönderildi. Siklosporin alıyordu. Hastanın koltuk altında lenfadeniti vardı. Hastaya INH+rifam+etambutol tedavisi başlandı. Tedavi altında hastanın lenfadenitinde büyüme oldu ve lenfadenitler cerrahi olarak çıkarıldı.TBC lenfadenit olarak raporlandı. Hastanın takibinde cerrahi bölgesinde yeni lenf bezeleri büyüdü ve süpürasyon eğilimi oldu. Yeni büyüyen lenfadenitler için ikinci kez cerrahi çıkarma yapıldı. Cilt kesisinde süpürasyon oldu. Amikasin eklendi. Tüberküloz tedavisine devam edildi. Sonraki dönemde BCG yerel enfeksiyonu geriledi. Hasta INH+rifam tedavisi altında allojenik kemik iliği nakline alındı. Şu anda üçüncü ayında siklosporin alıyor. TBC lenfadeniti tekrarlamadı.

Hasta 2: Kombine immün yetmezlik tanısı alan hastaya, kardeşten allojenik kemik iliği nakli yapıldı. Hastanın üçüncü haftada koltuk altında şişlik ve aşı yerinde abseleşme gözlemlendi. Hastaya INH+rifam+ETB başlandı. Hastanın lenf bezinde büyüme ve süpürasyon eğilimi oldu. Lenfadenitler cerrahi olarak çıkarıldı. Hastanın cerrahi çıkarma bölgesinde lokal enfeksiyon bulguları gelişti. Tedavisine devam edildi. Sonraki dönemde hastanın kalıntı küçük lenfadenitlerinde büyüme olmadı. Yerel endurasyon zamanla geriledi. Hastanın başlangıçta %99 olan kimerizmi 2. Ayda %60'a düştü. Siklosporini kesildi. 3. Ayda kimerizm %15'e düştü. Hasta INH+rifam tedavisine devam ediyor. Lokal endurasyonunda normale yaklaşan gerilemesi oldu.

Sonuç olarak, BCG lenfadenit allojenik kemik iliği nakli yapılması zorunlu hastada nakil öncesi gelişirse veya nakil öncesi aktif olmayan BCG aşısı nakil sonrası lenfadenit geliştirirse INH+rifam +ETB +cerrahi lenfadenit çıkarma ile tedavi edilebilir.

Anahtar kelimeler: BCG lenfadenit, kemik iliği nakli

Kaynaklar

- 1-Tsilifis C, Schim van der Loeff I, Williams E, Owens S, Powell S, Gennery A, Slatter M. BCG lymphadenitis: a potential complication of immune reconstitution following haematopoietic stem cell transplant. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2020 Dec 18;edpract-2020-320883. doi: 10.1136/archdischild-2020-320883. Epub ahead of print. PMID: 33355234.

■ Pediatrik Konular

P-41

Referans Numarası: 8

AİLESEL HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ TANISI İLE İZLENEN İKİ HASTADA HKHN SONRASI İZOLE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ RELAPSI

Erten Müngen¹, Barış Kuşkonmaz¹, Fatma Visal Okur¹, Ceren Günbey², Kader Karlı Oğuz², Göknur Haliloğlu²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Primer hemofagositik lenfositosis (HLH) çeşitli genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, çok sayıda sistem veya organ tutulumu ile seyreden, heterojen klinik bulgulara sahip bir hastalıktır. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) tek küratif tedavi şeklidir. Nakil sonrası relaps gözlenebilse de izole santral sinir sistemi (SSS) relapsı oldukça nadir olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada HKHN sonrası izole SSS relapsı ortaya çıkan iki primer HLH hastası sunulmuştur.

Vaka 1: Griscelli sendromuna bağlı HLH geliştiren 5 yaşında kız hastaya primer HLA 5/6 uyumlu anneden HKHN yapılmıştır. Nakil sonrası +1 ayda %96 donör kimerizmi saptanmıştır. Hastanın izleminde uzun süreli miks kimerizmi takiben graft kaybı olmuş ve nakilden 11 yıl sonra el ve ayaklarda titreme ve yüzde sola seğirme şikayetleri gelişmiştir. Hastanın kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde; supratentorial kompartmanda çok sayıda kontrastlanan yüzeyel meningeal milimetrik lezyonlar, sol frontalde parankimal en büyüğü 1x0.45 cm fokal kontrast tutan odaklar saptanmış ve bulgular lenfositosis infiltrasyon ile uyumlu bulunmuştur. Beyin omurilik sıvısı (BOS) mikroskopik incelemesinde çok sayıda mononükleer hücre görülmüş, BOS glukoz 60mg/dl, protein 36mg/dl bulunmuştur. HLH ile uyumlu olacak başka klinik ve laboratuvar bulgusu olmayan hasta izole SSS relapsı olarak değerlendirilerek HLH 2004 protokolü başlanmıştır. Tedavi sonrası hastanın klinik bulgularında iyileşme olmuş, kraniyal MRG'de lezyonların boyutlarının küçüldüğü, kontrast tutulumlarının sikkleştigi görülmüştür. BOS mikroskopik incelemesinde hücre görülmemiş, BOS glukoz 59 mg/dl, protein 29 mg/dl olarak bulunmuştur. Hastaya HLH 10/10 uyumlu dayısından ikinci kez HKHN yapılmış, nakil özellikleri ve sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur. Hasta HKHN sonrası 2,5 yıldır tam donör kimerizmi ile semptomsuz olarak izlenmektedir.

Vaka 2: Altı aylıkken şikayetleri başlayan MUNC 13-4 homozigot mutasyona sahip ailesel HLH tanısı konulan hastaya bir yaşındayken HLA tam uyumlu kardeşinden HKHN yapılmıştır. Nakil özellikleri ve sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Kimerizm analizinde +1 ay %63, +3 ay %84, +5 ay %86 donör profili saptanmıştır. HKHN sonrası beşinci ayda emeklemesinde ani bozulma nedeniyle hastanemize getirilen hastanın kraniyal MRG incelemesinde bilateral serebral beyaz cevherde kontrast tutan heterojen, yamalı lezyonlar ve her iki serebellar hemisfer çevresinde yaygın leptomeningeal tutulum saptanmıştır. BOS mikroskopik incelemesinde 1-2 adet lenfomononükleer hücre, BOS glukoz 52 mg/dl protein 46 mg/dl olarak bulunmuştur. Alt ekstremitelerde parezi dışında bulgusu olmayan hasta izole SSS relapsı olarak değerlendirildi. Ailesi ikinci kez HKHN tedavisini kabul etmeyen hastanın, HKHN'den 8 ay sonra yapılan değerlendirmesinde klinik bulgularının stabil olduğu gözlemlendi.

Tartışma: HKHN sonrası uzun dönem izlenen 187 hastanın 20'sinde (%11) relaps saptanmıştır. Nakil sonrası izole SSS relapsı oldukça nadir olup, Lauder ve arkadaşlarının 94 hastayı içeren bir çalışmada, 3 hastada (%4) nakil sonrası izole SSS relapsı ve 4 hastada (%4) nakil öncesi devam etmekte olan SSS hastalığının nakilden sonra da devam ettiği bildirilmiştir. Nakil yapılan HLH vakalarında genel olarak bu hastalarda %20-30'un üzerinde donör kimerizminin hastalık tekrarını engellemek için yeterli olduğu düşünülmektedir. Sunduğumuz ikinci hastada, ilginç olarak %86 donör kimerizmi olmasına rağmen izole SSS relapsı olmuştur. Literatürde izole SSS relapsında HKHN konusunda farklı görüşler olmakla beraber, genellikle nakil yapıldığı görülmektedir. İlk hastamızda ikinci nakil ile hastalısız yaşam elde edilmiş, ikinci hastamız için de ikinci nakil planlanmıştır.

Anahtar kelimeler: HLH, HKHN, SSS relapsı

Kaynaklar

1. Janka GE, Arico M. Clinical features, diagnosis and therapy of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr. 2021;110(10):2723-2728.
2. Bergsten E, Horne A, Hed Myrberg I, et al. Stem cell transplantation for children with hemophagocytic lymphohistiocytosis: results from the HLH-2004 study. Blood Adv. 2020;4(15):3754-3766. doi:10.1182/bloodadvances.2020002101
3. Lounder DT, Khandelwal P, Chandra S, et al. Incidence and Outcomes of Central Nervous System Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Relapse after Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(5):857-860.

Tablo 1. Hastaların nakil özellikleri ve sonuçları

	Vaka 1	Vaka 2	Vaka 2
	1. nakil	2. nakil	
Tanı yaşı	2 yaş	2 yaş	6 ay
HKHN yaşı	5 yaş	16 yaş	1 yaş
Donör	HLA 5/6 uyumlu anne	HLA tam uyumlu dayı	HLA tam uyumlu kardeş
Hazırlık rejimi	Busulfan +siklofosamid+ ATG	Busulfan+fludarabin+ ATG	Busulfan+fludarabin
GVHH profilaksisi	MTX	CsA+MTX	CsA+MTX
Kök hücre kaynağı	Kİ	Kİ	Kİ
Çekirdekli hücre sayısı (x108/kg) CD 34+ sayısı x106/kg)		2.8/2.3	4.6/11.8
Neutrophil engraftman günü	+14. gün	+15	+18
Trombosit engraftman günü	+24. Gün	+20	+23
Akut GVHH	-	-	-
Kronik GVHH	-	-	-
VOD	-	-	-
KİT sonrası SSS Relaps zamanı	+11 yıl	Remisyon (+2.5 yıl)	+5 ay
Sonuc	Hastalısız yaşam (+2.5) yıl	Hastalısız yaşam (+2.5) yıl	İkinci nakil planlandı, stabil nörolojik bulgular

Metot: Eylül 2018 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Terapotik Aferez merkezinde allogeneik kök hücre nakli için gönüllü olan 383 akraba dışı donörün verileri retrospektif olarak analiz edildi. Merkezimizde kullanılan Spectra Optia cihazı için oluşturulan toplama verimliliği "collection efficiency2" (CE2) değeri CE2 = Toplanan CD34/(işlem öncesi (preaferez) CD34/uLX işlenen kan hacmi) formülü ile hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 383 sağlıklı akraba dışı donör dahil edildi. Donörlerin 277'si (%72.3) erkekti. Aferez işleminde 49 donörde (%12.8) geçici diyaliz kateteri kullanılarak periferik kök hücre hasatı yapılmıştı. Bir gün aferez işlemi yapılan 349 donör (%91.1) ve 2 gün işlem yapılan 34 donör (%8.9) mevcuttu. Filgrastim 10 mcg/kg/gün 213 donörde (%57) günde bir kez ve aynı doz ikiye bölünmüş halde 161 donörde (%43) uygulanmıştı. Monosit/lenfosit oranı ve işlem süresi ile CD34 hücre sayısı/kg arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu, işlenen toplam kan hacmi ve aferez öncesi CD 34 hücre sayısı /ul ile CD34 hücre sayısı /kg arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. CD34 hücre sayısı/kg'in erkek donörde (p<0.001), GCSF günde bir kez uygulandığında (p<0.001) ve aferez işleminin 1 kez uygulanması halinde (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi. İşlem öncesi CD34 sayısı/ul, monosit/lenfosit oranı, mutlak mononükleer hücre sayısı, trombosit sayısı ile CE2 arasında anlamlı negatif bir korelasyon olduğu görüldü. Toplama verimliliği (CE2), GCSF'i günde bir kez uygulayan donörlerde anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p<0.001).

Hastaya verilen CD34 hücre sayısı /kg ile ilişkili faktörler incelendiğinde regresyon modeli oluşturuldu. Final modelin tahminlerdeki isabet derecesi (R-kare değeri) %40 tespit edildi. (CD34+ hücre sayısı/kg = 22,67-0.043x(İşlem süresi(dk)) + 0.025x(İşleme alınan donörün işlem öncesi periferdeki CD34+ hücre sayısı/ul) - 0.309x(mutlak mononükleer hücre) -1.385x(GCSF Uygulama)-0.01x(PLT)). Ayrıca merkezimizin CE2 ortanca ve ilk çeyrek değerleri kullanılarak hesaplanan formüllerin işlenen kan hacmi ile korelasyonu 0.707 (P=0.001) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Literatürde işlenecek kan hacmini veya hedeflenen CD34 hücre sayısı/kg tahmin etmek için oluşturulan birçok formül mevcuttur. Biz çalışmamızda merkezimiz Spectra Optia cihazı ile elde edilen toplama verimliliğinin medyan ve ilk çeyrek değerlerini alarak oluşturduğumuz iki farklı formülle elde edilen tahmini işlenecek kan hacmi ile işlenen kan hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik. Bu nedenle günlük pratikte geliştirdiğimiz formüllerin kullanılabilirliği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: toplama verimliliği, kök hücre aferezi,

Hematopoietik Kök Hücreler**P-42 Referans Numarası: 166****HEMATOPOEİK KÖK HÜCRE AFEREZİNDE İŞLENECEK KAN HACMİNİN HESAPLAMASI**

Sıdıka Gülkan Özkan¹, Sema Aktaş², Hasan Atilla Özkan¹

¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

²Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi Terapotik Aferez Ünitesi

Giriş: Allogeneik kök hücre nakillerinde granulosit koloni stimulan faktör (GCSF) ile uyarılmış periferik kan kaynaklı hematopoetik kök hücrelerin kullanımını günümüzde daha çok tercih edilmektedir. Yeterli miktarda kök hücre elde ederken donörün güvenliğini sağlamak için aferez işlem süresini olabildiğince kısa tutmak ve kök hücre dışı hücrelerin depleksiyonunu en aza indirmek hedeflenmelidir. Bu nedenle tahmini işlenecek kan hacmini ve elde edilecek kök hücrenin miktarını ön görmek için birçok yazar tarafından formüller oluşturulmuştur fakat henüz bir görüş birliği yoktur. Bu çalışmanın birincil amacı tahmini işlenecek kan hacminin geliştirilen formüller kullanılarak hesaplanması ve işlenen kan hacmi ile korelasyonunun değerlendirilmesi, ikincil amacı ise toplama verimliliğini (CE2) etkileyen faktörlerin değerlendirilmesidir.

Multipl Myelom**P-43 Referans Numarası: 31****OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTIPL MİYELOM TANILI HASTALARDA HEMŞİRELİK BAKIMI: OLGU SUNUMU**

Alev Aktaş^{1,2}, Özlem Uğur²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi

²Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hemşirelik Fakültesi

Multipl myelom, genellikle kemiklerde hasar görme ve zayıflamaya, sitopeniye, böbrek ve diğer organlarda hasara yol açan plazma hücrelerinin malign bir bozukluğudur (King, 2018). Toplam kanser vakalarının yüzde %2'sini oluşturan multipl myelomda ilk görülen semptomlar kemik ağrısı, anemi, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve hiperkalsemidir (Xu, 2021). Hastalık tedavisine ilişkin ortaya çıkan semptomlar hastanın yaşam kalitesi olumsuz etkilemektedir. Hastalar tedavi süreci ve semptomlarına yönelik baş etmede bireyselleşmiş ve özneli hemşirelik bakımına gereksinim duymaktadırlar (Yıldırım, 2013). Tedavi seçeneklerinden olan otopolog kök hücre naklinde kanser hücrelerini yok etmek için hastalara yüksek doz kemoterapi verilmekte ve ardından reinfüzyon yapılmaktadır (Colson, 2015). Bu çalışmanın amacı, otopolog kök hücre nakli yapılan multipl myelom tanılı hastalarda hemşirelik bakımının yapılandırılmasına katkı sunmaktır.

OLGU: 63 yaşında erkek hasta, 2019 yılından itibaren smoldering miyelom olgu olarak takip edilmiştir. 24.11.2021 tarihinde reinfüzyon yapılmış ve 5 gün takip edilmiştir.

Fonksiyonel Sağlık Övuntülerine Göre Hasta Verileri

Sağlığın Algılanması ve Yönetim Biçimi: Hastanın multipl miyelom dışında bilinen parkinson, ankilozan spondilit ve uyku apnesi mevcuttur. Tedaviye uyumlu olan hasta; madopar, dopalevo, pk-merz, rivoconol, requip, ürorec, panto isimli ilaçları sürekli kullanmaktadır. Otolog kök hücre nakli sürecinde ise profilaksi olarak flukopol, valtrex, bactrim, cipro, oral kavite bakımı için fungostatın ve heksoben, antiemetik olarak granisetron ve metpamid tedavisi, oral alımı desteklemek için ise resource energy ve resource glutamin destek tedavisi olarak uygulanmaktadır. +4. günde oral kavitede genel yumuşama nedeniyle sodyum bikarbonatlı gargara ve G-CSF başlanmıştır. OKİT 5. günde CRP yükselmesine bağlı olarak kan kültürleri alınmış ve tazocin başlanmıştır.

Beslenme ve Metabolik Durum: Reinfüzyon sonrası bulantı, iştahsızlık, yutma güçlüğü, oral kavitede yumuşama/beyazlama, tat almada değişiklik gibi semptomların görülmesi nedeniyle hastanın oral alımı azalmıştır.

Boşaltım Şekli: OKİT 2. ve 4.günler arasında diyaresi ve anal hassasiyeti başlamış, 5 günlük ortalama aldığı-çıkardığı -1380/-16 gaita olarak hesaplanmıştır.

Aktivite ve Egzersiz Biçimi: Parkinsona bağlı kas gücü ve el sıkma, sağ ekstremitede zayıf, sol ekstremitede normal gözlenmiştir. Beslenme, banyo yapmak, tuvalete gitmek, yatak hareketleri, giyinme, kendine çeki düzen vermede bakım veren bireye gereksinim duymaktadır.

Uyku ve Dinlenme Biçimi: Parkinsona bağlı huzursuz bacak sendromu, genel vücut ağrıların olması, diyare nedeniyle tuvalete kalkma ve yatak hareketlerinde kısıtlımların başlaması ile beraber yeterince uyuyamadığı gözlemlenmiştir.

Bilişsel Algılama Biçimi: Hasta gözlük kullanmakta ve koku almada güçlük yaşamaktadır. Konsantrte olmada güçlük yaşadığı ve unutkan olduğunu gözlemlenmiştir.

Kendini Algılama ve Kavrama Şekli: Hareket kısıtlılığına bağlı korku ve huzursuzluk yaşadığını ifade etmiştir.

Rol-İlişki Biçimi: Hasta 7 dil bilmekte, yaşadığı en önemli kayıpların anne ve babası olduğunu ifade etmiştir.

Cinsellik ve Üreme: Tedavi süreci ve ilaç yan etkilerine bağlı cinsel yaşamının olmadığını ifade etmiştir.

Başetme-Stresle Baş Etme Biçimi: Stresli olduğu zamanlarda stresörden uzaklaşp başka şeylere yöneldiğini öğrenildi.

İnanç ve Değerler: İlahi bir gücün varlığına inandığını ifade etmiştir.

Tanımlara Yönelik Hemşirelik Girişimleri

Diğer tanımlar kavram haritasında yer almaktadır.

Hemşirelik Tanısı: Oral mukoz membranda değişikliklik

Etiyoloji: Yüksek doz kemoterapi sonrası epitel hücre yıkımı.

Beklenen Hasta Sonuçları: Oral mukoz membran tünlüğünün korunması.

Hemşirelik Girişimleri: Oral mukozaya günlük olarak değerlendirilir, irrigasyon sıvısı ile sık ağız bakımı yapılp oral kavitenin nemli tutulması sağlanır. Baharatlı, asitli, çok sıcak veya soğuk yiyecek tüketiminden kaçınması, sıvı veya yumuşak kıvamlı gıda tüketmesi desteklenir (Lewis, 2017).

Anahtar kelimeler: multipl miyelom, otolog kök hücre nakli, hemşirelik bakımı.

Kaynaklar

- Can G, Onkoloji Hemşireliği, Nobel Tıp Kitabevleri, 2. Baskı, İstanbul, 2019;243.
- Colson K, Treatment-related symptom management in patients with multiple myeloma: a review, Supportive Care in Cancer, 2015;23(5):1431-1445.
- King T, Jagger J, Wood J, Woodrow C, Snowden A, Haines S, Houdyk K, Best Practice for the Administration of Daratumumab in Multiple Myeloma: Australian Myeloma Nurse Expert Opinion, Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing, 2018;5(3):270.
- Lewis S.L, Bucher L, Heitkemper M.M, Harding M, Kwong J, Roberts D, Medical-Surgical Nursing: Assessment and Management of Clinical, 10th Edition, E-Book, Elsevier, 2017;251-252.

5. Xu J, Bai R, Effects of comprehensive care in patients with multiple myeloma with cardiac dysfunction, Am J Transl Res, 2021;13(5):4844-4851.

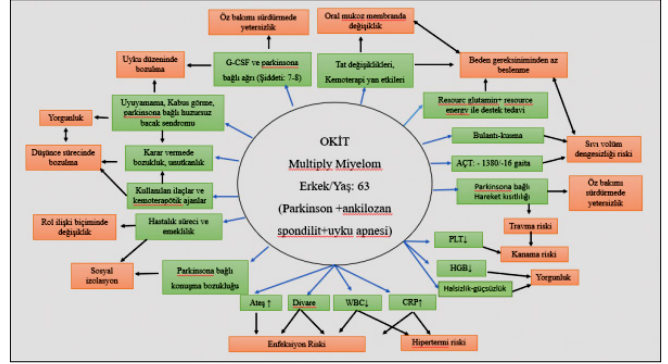
6. Yıldırım NK, Yetişkin Kanser Hastalarının Destekleyici Bakı Gereksinimleri ve Verilen Hizmet Arasındaki Boşluk, Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi, 2013;6(4):231-240.

Laboratuvar Değerleri

Tablo 1: Reinfüzyon sonrası 1., 3., 5. ve 16. günler kan değerlerinin değişim tablosu.

Tarih	Laboratuvar Değerleri	WBC	HGB	PLT	CRP
	Referans Değerler	4-10.3x10 ³ /µL	11.5-15.5g/dl	156-373 x10 ³ /µL	0.2-5mg/L
25.11.2021 (OKİT 1. GÜN)		8.9	9.2	193	11.7
27.11.2021 (OKİT 3. GÜN)		2	9.5	167	6.2
29.11.2021 (OKİT 5. GÜN)		0.1	9	83	21
10.12.2021 (OKİT 16. GÜN)		3.2	8.9	98	14.5

Kavram Haritası ve Hemşirelik Tanıları



Lenfoma

P-44

Referans Numarası: 35

OTOLOG KÖK HÜCRE HAZIRLAMA REJİMİ SIRASINDA GÖRÜLEN SİTOZİN ARABİNOZİD İLİŞKİLİ BRADİKARDİ, VAKA SUNUMU

Ferda Can¹, Beytullah Altıncaynak¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdasğ², Gülsüm Özet³

¹Tc Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

²Sbü Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

Sitozin arabinozid (ARA-C); birçok hematolojik malignitede, kök hücre transplantasyonu öncesi kullanılan hazırlama rejimlerinde sıklıkla kullanılan bir kemoterapik ajandır. ARA-C'nin kardiyak yan etkileri oldukça nadir görülmele birlikte özellikle de yüksek doz kullanımda bradikardi vakalar şeklinde bildirilmiştir. Biz de BEAM hazırlama rejimi sırasında ARA-C günlerinde bradikardi gördüğümüz vakamızı sunduk.

62 yaşında erkek hasta 2015 yılında DBBHL (Non-germinal merkezli -Evre-2) tanısı aldı. 6 kür R-CHOP + 2 kür rituksimab tedavisi sonrası tam yanıtta takipli iken temmuz 2021 'de nüks tespit edilen hastaya 2 kür R-İCE kurtarma tedavisi başlandı. RICE tedavileri sırasında hastanın etkilisi olarak bazal EKG'leri mevcut idi (Şekil 1). Kemoterapi alırken herhangi bir nabız anormalliyi yoktu. Hastanın 2 kür RICE tedavisi sonrası tam metabolik yanıt yanıtı olması üzerine 3. Kür RICE tedavisi sonrası GCSF ile kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Bu dönemde de EKG ve rutin nabız takiplerinde sıkıntı yoktu (Şekil 2). Kemoterapileri sırasında kan şekeri yükselmesi nedeniyle değerlendirilen hastada tip 2 diyabet tanısı konularak metformin tedavisi başlandı. Bunun dışında kemoterapilerde sıkıntı yaşanmadı. Hastaya otolog kök hücre nakli hazırlama rejimi BEAM protokolü başlandı. Protokolün -4 gününde etoposide (200 mg/m²) +ARA-C (100 mg/m²) kemoterapisini alırken hastanın bakılan nabız 40/dakika olması üzerine EKG görüldü (Şekil 3). Semptomatik olmayan hasta monitorize edildi. Nabız 40, tansiyon 115/60 mm-Hg olan hastaya atropin 1 mg yapıldı, kardiyoloji görüşü alındı. Takiplerinde hastanın melphalan aldığı, ARA-C

ve etoposid kemoterapisi almadığı BEAM protokolü -2. Günde Holter EKG takıldı. Holter EKG' de en düşük nabız 52/dakika, en yüksek nabız 126/dakika, tansiyon arteriyel takibi 90-100/60 mm-Hg idi. Hastaya komplikasyonsuz şekilde otolog kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası takip sürecinde bradikardisi olmayan hastada daha önce RICE aldığı dönemde bradikardisi olmaması, bradikardi gününde etoposid ve ARA-C tedavisi alan hastada bu durum ARA-C ile ilişkilendirildi. Hastanın orderında kardiyak yan etki yapabilecek ilaçlar çıkarıldı. Nitekim sonraki günlerde hiçbir kardiyak yan etki ilacı olmaksızın etoposid ve ARA-C alırken bradikardi devam etmesi ve -1. Günde ilaçlar kesilince durumun düzelmesi ARA-C ilişkili bradikardi öngörüsünü güçlendirdi.

Yaygın olarak kullanılan kematerapötikler, özellikle kemik iliği nakil hastalarında gerek bilinen yan etkileri gerekse ilaç etkileşimleri açısından dikkatli bir değerlendirmeyi şart kılmaktadır. Vakalar şeklinde görülebilecek ve ölümcül olabilecek yan etkilerin takibi ve tedavisi hastanın takibi açısından önemlidir. Vakamızda yüksek doz olmayan sitarabin dozlarında da belirgin bradikardi olabileceğini gözlemledik bu nedenle paylaşmak istedik

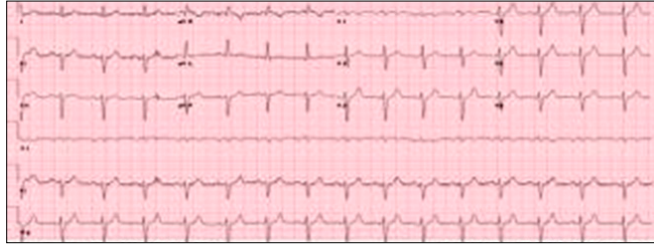
Anahtar kelimeler: ARA-C, bradikardi, lenfoma

Kaynaklar

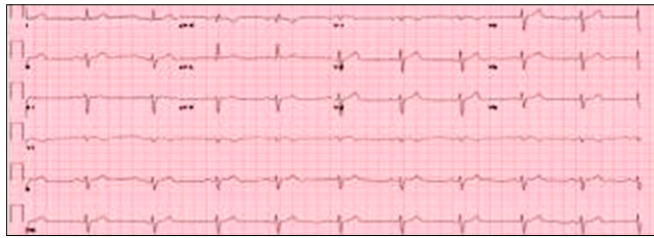
Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Aug;10(8):e005443. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005443.

Erdem F, Bilen Y, Çadirci K, Çankaya E, Bilen N, Gündoğdu M. Low-dose cytosine arabinoside-induced symptomatic bradycardia in a patient with acute myeloid leukemia. *J Cardiol Cases.* 2013 Jul 11;8(3):105-107. doi: 10.1016/j.jccase.2013.06.002.

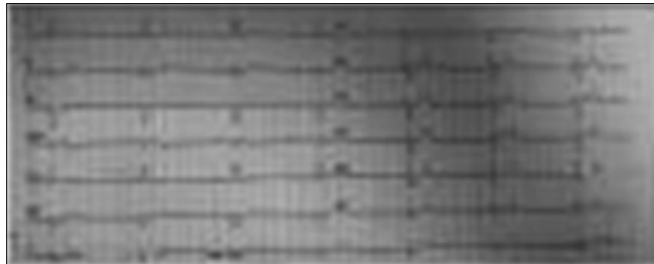
Wayangankar SA, Patel BC, Parekh HD, Holter JL, Lazzara R. High-dose cytosine arabinoside-induced symptomatic bradycardia. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015 Jan;16 Suppl 1:S38-41. doi: 10.2459/JCM.0b013e328341d0e5.



Şekil 1. Hastanın RICE tedavisi sırasında EKG'si



Şekil 2. Hastanın kök hücre mobilizasyonu sırasında EKG'si



Şekil 3. Hastanın BEAM -4. günündeki EKG'si

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

P-45

Referans Numarası: 169

MİYELOM OLGULARINDA YEDEK OTOLOG KÖK HÜCRE SAKLANMASI VE KULLANIMI

Aydın Kargin³, Necmettin Yazıcı³, Deniz Gören Şahin², Nurcan Özçelik Kürklü¹, Tülay Özçelik², Mutlu Arat¹

¹Istanbul Florence Nightingale Hastanesi Hkht Birimi

²Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

³Istanbul Florence Nightingale Hastanesi Aferez Birimi

Giriş: Otolog kök hücre (OKH) desteğinde yüksek doz melfelan (OKHD-YDM) uygulanması multiple miyelomda (MM) standart bir tedavi yaklaşımıdır. Merkezler toplayabildikleri OKH fazlasını ikinci nakil veya otolog graft desteği (otolog boost) amaçlı saklamaktadırlar. Bu işlem sayısını, maliyeti ve kaynak kullanımını etkileyen bir unsurdur.

Amaç: Birincil, ikinci otolog kök hücre hedefi konan olgularda yedeklenmiş hücre kullanımı ile yeniden toplanma yapılanları karşılaştırmak. İkincil saklanan yedek hücrelerin akibetini belirlemek.

Çalışma yöntemi ve hastalar: Geriye dönük, tek merkez veri analizi. Merkezimizde 2010-2021 tarihlerinde miyelom tanısı ile nakil yapılmış, hücreleri kendi merkezimizde toplanmış, 100. gününü doldurmuş tüm olgular çalışmaya alındı.

Sonuçlar: Toplam 391 olguya birinci OKHD-YDM uygulandı. İki olgu ilk 30 gün (%0,46), ve diğer iki olgu da ilk 100. günde (%1,01) kaybedildi. Kalan 387 olgudan 41'inde ikinci OKHD-YDM işlemi gerçekleştirildi. Toplam 432 OKHD-YKM çalışmaya dahil edildi. Bu 41 nakil işleminde 34 olguda yeniden kök hücre mobilizasyonu (13 sadece G-CSF, 11 Kemo-GCSF ve 10 Pleriksafor desteği ile) gerçekleştirildi. Yedi olguda (%17) saklanıp yedeklenmiş hücreler kullanıldı. Birinci ve ikinci nakil işlemi için başvuran 12 MM olgusunda mobilizasyon başarısızlığı yaşandı (% 3,47). Birinci nakilde infüze edilen toplam CD34 miktarı, ort. gün MNS >0.5k/L ve ort. gün PLT>20k/L sırasıyla 3,8 x10e6/kg hasta VA, 11,6 gün (9-20) ve 12,4 gün (7-26) olarak hesaplandı. İkinci nakillerde ise CD34 miktarı, ort. gün MNS >0.5k/L ve ort. gün PLT>20k/L sırasıyla 4,1 x10e6/kg hasta VA, 12,5 gün (9-20) ve 13 gün (9-21) olarak hesaplandı. Aralarında istatistiksel bir fark saptanmadı. Dondurulup çözülerek gerçekleştirilen olgularda klinik anlamlı olmayan bir PLT toparlanma gecikmesi gözlemlendi. Nakil olmuş olgularda 31 hastaya ait ürünün 29'u hastaların kaybı ve ikisi de gereksinim kalmaması nedeniyle imha edildi. Nakil yapılamayan olgulardan saklanan 24 olgudan 9'u imha edilirken 15'in de saklama süreci devam etmektedir. Otolog engraftman desteği (Boost) için sadece iki olguda saklanan kök hücreler kullanıldı.

Tartışma: Dörtüüz otuziki OKHD-YDM işleminde saklanan hücre kullanımı %17 olup oldukça düşüktür, ender olarak otolog destek içinde nakil sonrası kullandığımız izlendi (<%1). Birinci ve ikinci nakillerde verilen kök hücre miktarı ve engraftman kinetikleri açısından anlamlı fark görülmedi. Birinci ve ikinci nakil başvurularında genel mobilizasyon başarısı %95 üstündedir, otolog nakilde engraftman destek içinde kullanım nadirdir. Bu veriler ışığında rutin yedek kök hücre saklanması merkezin alt yapısı, kaynakları ve maliyet yönetimine göre planlanabilir.

Anahtar kelimeler: multipl miyelom, mobilizasyon, kök hücre saklanması

Kaynaklar

Liang EC, Transplantation and Cellular Therapy 2021; 27: 405

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

P-46 Referans Numarası: 170

MULTİPL MİYELOMLU HASTALARDA DÜŞÜK DOZ ETOPOSİD VE G-CSF İLE KEMOMOBİLİZASYON SONUÇLARI

Selin Merih Ural¹, Uğur Şahin¹, Ayla Gökmen¹, Mevlüde Kural Okcu¹, Kerem Ozan Özkumur¹, Şahika Şen¹, Muhit Özcan²

¹Medicana International Ankara Hastanesi

²Ankara Tıp Fakültesi

Giriş: Multipl miyelomlu (MM) hastalarda otolog kök hücre nakli öncesi mobilizasyon rejimi standart olmayıp her merkez kendi tecrübelerine dayanarak strateji geliştirmektedir. Özellikle ileri yaş grubunda öncesinde aldığı tedaviler ve komorbiditelerle birlikte hastaya toksik olmayacak, hastane yatış süresini uzatmayacak etkin kök hücre mobilizasyonu hedeflenmektedir. Biz de kliniğimizde düşük doz etoposid (300mg/m²) ve Granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) ile birlikte kök hücre mobilizasyon sonuçlarımızı paylaşmayı amaçladık.

Hastalar ve Metod: Merkezimizde MM tanısı ile takipli otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) öncesi düşük doz 300 mg/m²/gün (1 hasta hariç, 200 mg/m²/gün) D1,D2 ve 10 mcg/kg/gün G-CSF (D5-Kök hücre toplanana kadar) kemomobilizasyon protokolü verilen 7 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, öncesinde kaç sıra tedavi aldığı, otolog kök hücre nakli yapıp yapılmadığı, lenalidomide tedavisi alıp almadığı, ek olarak pleriksafor kullanılıp kullanılmadığı, aferez sayısı, toplam CD34+ hücre miktarı, toplam yatış süresi, yatış sırasında gelişen komplikasyonlar ve OPKHN sonrası nötrofil ve trombosit engraftman süresi incelendi.

Bulgular: Hastalar ve klinik özellikleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Ortanca yaşı 67 (53-73) olan hastaların %85,7'si (n=6) iki sıra ve üzeri tedavi almış, %71,4'üne (n=5) daha önce OPKHN yapılmış, %71,4'ü (n=5) daha önce lenalidomid kullanmıştır. Hasta kohortu otolog kök hücre mobilizasyon başarısızlığı açısından yüksek riske sahiptir. Lenalidomid kullanılan hastaların %40'ında (2/5) pleriksafor kullanımı gerekmemiştir. Hastaların 1.günde CD34 miktarı ortalama 31 iken 2.günde 78 saptanmıştır. Ortalama aferez sayısı 1 olup toplanan CD34+ hücre miktarı 9,64x10⁶/kg dir. Toplam yatış süresi ortalama 18 gün olup yatış sırasında 4 hastada febril nötropenik ateş protokolüne uygun antibiyoterapi ile kontrol altına alınan enfeksiyon gelişmiş, 1 hastada santral kateter ilişkili olduğu düşünülen supraventriküler taşikardi gelişmiştir. 73 yaşında öncesinde 2 sıra tedavi almış hastaya 200 mg/m²/gün etoposid ile çok daha düşük doz verilmiş ortalama 15 gün hastane yatış süresi ve 1 aferezde 12,09x10⁶ CD34+ hücre miktarı ile yaşa ve aldığı tedavilere göre oldukça etkin ve güvenli kök hücre mobilizasyonu sağlanmıştır. OPKHN sonrası nötrofil ve trombosit engraftmanı ortalama 12 günde gerçekleşmiştir.

Sonuçlar: Etoposid kemik iliği stromal hücrelerden IL-8 sekresyonunu arttırmaktadır. Böylelikle kök hücrelerin proliferasyonu ve mobilizasyonu sağlanmaktadır. Bu yönü ve daha az toksisitesi ile siklofosamid kemomobilizasyonuna alternatif olmuştur. Yaş ortalaması 67 olan ve otolog kök hücre mobilizasyonu açısından yüksek riske sahip hastalarımızdaki düşük toksite, etkin toplanan hücre miktarı ve OPKHN de ortalama 12 gün engraftman süresi ile düşük doz etoposid (300 mg/m²/gün) güvenli ve etkin bir mobilizasyon yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Kök hücre mobilizasyonu, Düşük doz Etoposid, Multipl Miyelom

Tablo 1. Hastalar ve klinik özellikleri

Hasta	Yaş ve cinsiyet	Önceki tedavi sırası	Önceden OPKHN	Lenalidomid kullanımı	Aferez gün sayısı	1. günde çevre kanı CD34 (/mL)	2. günde çevre kanı CD34 (/mL)	Pleriksafor kullanımı	Toplam hücre miktarı (x10 ⁶ CD34/kg)	Toplam yatış süresi (gün)	Yatış sırasında komplikasyonlar	OPKHN sonrası nötrofil engraftman süresi (gün)	OPKHN sonrası trombosit engraftman süresi (gün)
1	67, kadın	2	Var	Var	1	65	-	-	8,2	21	FEN	10	11
2	66, kadın	2	Var	Var	1	8	87	Var	16,5	18	-	10	13
3	53, erkek	2	Var	Yok	1	53	-	-	5,6	17	FEN	12	17
4	59, kadın	3	Var	Var	2	10	78	Var	9,64	19	FEN	12	12
5	73, kadın	2	Yok	Var	1	88,9	-	-	12,09	15	SVT	10	11
6	68, kadın	1	Yok	Yok	1	31	-	-	16,2	15	-	12	10
7	69, erkek	3	Var	Var	2	15	27	Var	4,66	24	FEN	15	16

Tablo 2. Hastaların genel özellikleri

Özellik	
Yaş, ortalama (min-maks)	67 (53-73)
Önceki tedavi sırası, ortalama (min-maks)	2 (1-3)
Lenalidomid kullanımı, n (%)	5 (71,4)
Önceden OPKHN, n (%)	5 (71,4)
Aferez gün sayısı, ortalama (min-maks)	1 (1-2)
Pleriksafor kullanımı, n (%)	3 (42,9)
Toplam yatış süresi (gün), ortalama (min-maks)	18 (15-24)
1. günde çevre kanı CD34 (/mL), ortalama (min-maks)	31,0 (8,-88,9)
2. günde çevre kanı CD34 (/mL), ortalama (min-maks)	78,0 (27,0-87,0)
Toplam hücre miktarı (x10 ⁶ CD34/kg), ortalama (min-maks)	9,64 (4,66-16,50)
OPKHN sonrası nötrofil engraftman süresi (gün), ortalama (min-maks)	12 (10-15)
OPKHN sonrası trombosit engraftman süresi (gün), ortalama (min-maks)	12 (10-17)

■ Otoimmün Hastalıklar

P-47 Referans Numarası: 171

SİSTEMİK SKLEROZ TANILI HASTALARDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu¹, Umut Yılmaz², Tuğrul Elverdi², Selin Küçükuyurt Kaya², Abdülkadir Erçalışkan², Tuba Özkan Tekin², Damla Ortaboz², Ayşe Salihioğlu², Ahmet Emre Eşkan², Yeşim Özgüler², Serdal Uğurlu³, Gülen Hatemi³, Muhlis Cem Ar²

¹Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

³Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Giriş: Son 10 yılda 1'i randomize kontrollü olan 3 büyük çalışma (ASISST,ASTIS,SCOT) sistemik sklerozda (SSK) otolog kök hücre naklinin (OKHN), doğru hasta seçimi ve yönetimi ile mortalite artmadan, olası küratif ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlayarak yüksek riskli hastalarda uygun bir tedavi seçeneği olduğunu gösterdi(1). Titiz kardiyak ve pulmoner değerlendirme sonrası difüz ve hızlı ilerleyici deri hastalığı ve/ya eşlik eden hızlı ilerleyici iç organ tutulumunda OKHN üstün bulundu. [2] Merkezimizde geçtiğimiz 1 yıl içinde OKHN yapılan 3 SSK'lı hastayla ilgili erken dönem verilerimizi paylaşmayı amaçladık.

Olgu 1: Yaygın cilt tutulumu, raynaud, dijital ülser ve kontraktür komplikasyonlarıyla 2 yıldır izlenen 20 yaşında kadın. Tutulumların hızlı ilerleyişi, Metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) ve rituksimaba yanıtızlık ve son dönemde gelişen akciğer, kalp ve özofagus tutulumları nedeniyle OKHN yapıldı. Siklofosamid sonrası EF %40'a düşen ve disritmi gelişen hastanın ACE inhibitörü ve ivabradin tedavisi sonrası kardiyak fonksiyonları kısmen düzeldi. ATG sırasında ateş ve sinüs taşikardisi dışında yan etki görülmedi. Eklem kontraktürlerinde belirgin gerileme, kalp - özofagus tutulumlarında tam düzelme olan hastanın modifiye Rodnan cilt skorunda(mRSS) anlamlı gerileme (35-24) görüldü, hasta yaşam kalitesinde belirgin artış olduğunu belirtti, 6.ay kontrol toraks BT'de interstisyel akciğer tutulumu stabil. Nakil sonrası 1.yılında olan hasta erken dönemde itibaren idame amaçlı MMF ile izlenmekte.

Olgu 2: 6 yıldır izlenen 34 yaşında erkek. Cilt sklerozu, Raynaud, kontraktürler ve ülserler gelişmesi, MTX, MMF, rituksimab ve aldığı diğer tedavilere (kalsiyum kanal blokleri, PDE5 inhibitörü, prostasiklin analogu) kısmi yanıtlyken, son 6 ay içerisinde sınırlı deri tutulumundan diffüz hızlı ilerleyici SSc e döndü. 1 kür CY ile deride belirgin iyileşme sağlandı. OKHN de ATG sırasında ateş oldu. 3. Ayda mRSS'de gerileme olmadı (OKHN öncesi ve mobilizasyondaki CY ile belirgin gerileme sağlanmıştı) ve Raynaud bulguları devam etmekteydi. 3.aydan itibaren idame amacıyla MMF başlandı.

Olgu 3: Yaygın cilt tutulumuyla 7 yıldır izlenen 27 yaşında kadın. MTX, MMF ve rituksimab altında progrese olması, SFT'de restriktif patern gelişmesi, dijital ülserler ve eklem kontraktürleri nedeniyle konvansiyonel tedavilere dirençli kabul edildi. OKHN de ATG ile gelişen subfebril ateş ve nakil sonrası erken dönemde CY'a bağlanan transaminaz yüksekliği gelişti. 3.ayında cilt tutulumu stabil, akciğer bulgusu yok ancak derin anemi (Hgb=5g/dl) ye sebep olanve akut hemorajik gastrite bağlanan gastorointestinal kanaması oldu, vasküler ektazi açısından değerlendirmesi devam etmekte.

Olgulara ait bilgiler Tablo1 de özetlenmiştir.

Tartışma: mRSS>14 olan veya mRSS<14 ve organ tutulumu olan SSK hastalarında CY ile yapılan OKHN kısa dönemde cilt ve akciğerde iyileşme, ve tedavi gerektiren progresyon oranı, aylık Cy'ye üstün bulunmuştur [3,4,5] Tüm çalışmalar desteklemese de tüm vücut ışınlanması ve CD34 seleksiyonu nüks ihtimalini azaltmaktadır. Rejimden bağımsız ağır kardiyak disfonksiyon, ağır pulmoner restriksiyon ve ciddi pulmoner hipertansiyon yüksek risk sebebidir [7].

SSc çoğunlukla yavaş ilerleyen ve kendini sınırlayan hastalıktır, bu sebeple OKHN gibi erken ve geç dönemde ciddi toksisitesi olan tedaviler sadece kötü gidişat kriterlerini gösteren SSc de uygulanmalıdır. Öte yandan endikasyonların gelişmesini beklerken vakit kaybetmek veya kötü gidişatı geç öngörmek OKHN e engel olabilecek ciddi organ tutulumuna sebep olabilir. Hastalığın doğasına özgü özel komplikasyonları sebebiyle, OKHN nin, SSc takibinde deneyimli romatoloji ve nakil merkezi olan birimlerde uygulanmasının önemi vurgulanmaktadır. 3 hastadan birinde mükemmel yanıt gözlenirken, diğer 2 hastada objektif yanıt kriteri sadece deri olması ve sklerotik değişikliklerde geri dönüş beklenmemesi sebebiyle uzun süreli izleme ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, Engraftman, Sistemik skleroz
Kaynaklar

- Swart, Joost F., et al. "Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases." Nature Reviews Rheumatology 13.4 (2017): 244-256.
- Snowden, John A., et al. "Haematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: update from EBMT Autoimmune Diseases Working Party with special reference to Poland." Acta Haematologica Polonica 52.4 (2021): 217-224.
- Burk et al. "Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial." doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3.
- van Laar et al. "Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial." doi: 10.1001/jama.2014.6368.
- Puyade et al. "Health-related quality of life in systemic sclerosis before and after autologous haematopoietic stem cell transplant-a systematic review." doi: 10.1093/rheumatology/kez300.
- Sullivan et al. "Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma." doi: 10.1056/nejmoa1703327.
- Farge D et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European

Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. doi:10.1038/bmt.2017.56

Tablo 1

		Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Cinsiyet		K	E	K
Yaş		20	34	27
Hastalık tutulumu		DİFFÜZ CİLT+GİS+AKCİĞER	DİFFÜZ CİLT	DİFFÜZ CİLT+GİS
	Mobilizasyon rejimi	CY-Dex-G-CSF (CY- 1000 mg/m ² D1,D2 Dex- 20 mg/gün G-CSF 48 miu 2x1)	CY-Dex-G-CSF (CY- 1000 mg/m ² D1,D2 Dex- 20 mg/gün G-CSF 48 miu 2x1)	CY-Dex-G-CSF (CY- 1000 mg/m ² D1,D2 Dex- 20 mg/gün G-CSF 48 miu 2x1)
	CD34+ hücre sayısı	6,15x106/kg CD34+	11,2x106/kg CD34+	23,19x106/kg CD34+
	Hazırlık rejimi	CY-ATG (CY- 50 mg/kg, D-5,-4,-3,-2 Tavşan ATG- 10 mg/kg, D-3,-2,-1)	CY-ATG (CY- 50 mg/kg, D-5,-4,-3,-2 Tavşan ATG- 10 mg/kg, D-3,-2,-1)	CY-ATG (CY- 50 mg/kg, D-3,-2,-1) Tavşan ATG- 10 mg/kg,
	Engraftman günü (nötrofil/ trombosit)	10/7	11/11	10/10
	Komplikasyon	SİKLOFOSFAMİD İLE KARDİYAK TOKSİSİTE, G-CSF İLİŞKİLİ SOLUNUM YETERSİZLİĞİ	YOK	HEMORAJİK GASTRİT

Tablo 2

	Olgu 1	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 3
	nakil öncesi	D+180	nakil öncesi	D+180	nakil öncesi	D+90
Modifiye Rodnan cilt skoru (mRSS)	35	24	17	27	33	33
Otoantikör (Anti Scl-70)	negatif	negatif	56	40	300	298
Nefes darlığı (NYHA)	III-IV	II-III	I	I	I	I
FVC	39	-	85	92	72	58
DLCO	60	-	80	73	49	34
SPAB	26	26	26	24	29	-
GÖRH semptomu	VAR	VAR	YOK	YOK	VAR	YOK
Disfaji	VAR	YOK	YOK	VAR	YOK	YOK

■ Kronik Lösemi ve Diğer Miyeloproliferatif Bozukluklar

P-48

Referans Numarası: 37

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU İLE TEDAVİ EDİLEN AML SONRASI SEKONDER KML GELİŞEN BİR OLGU

Rafiye Ciftçiler¹

¹Aksaray Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

Giriş: Akut myeloid lösemi (AML), kemik iliği, kan ve ekstremiteler dokudaki myeloid blast hücrelerinin klonal genişlemesi ile karakterize bir hematopoetik kök hücre malignitesidir. Kronik myeloid lösemi (KML),

heterojen klinik belirtilerle miyeloid neoplastik genişleme ile karakterize, yavaş ilerleyen klonal malign bir hastalıktır. Sekonder AML'ye önceki bir miyeloid malignite, lökomojenik tedavi veya sitotoksik ajanlara maruz kalma neden olabilir. Bununla birlikte, AML tedavisinden sonra ikincil KML vakası nadirdir. Bu vakada, AML'nin kemoterapi ve olog hematopietik kök hücre transplantasyonu ile tedavisinden sonra ortaya çıkan bir sekonder KML vakasını sunuyoruz.

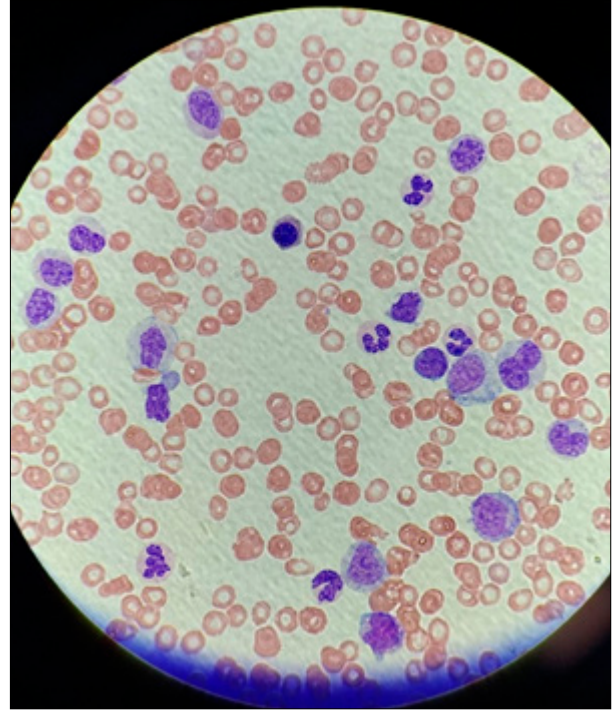
Olgu sunumu: Altmış iki yaşında erkek hasta hematoloji polikliniğine başvuru sırasında aktif şikayeti yok. Hasta rutin takip ve tetkik amaçlı hematoloji polikliniğine başvurmuş. Özgeçmişinde 2011 yılında hastaya dış merkezde AML tanısı konulmuş. Hasta 2011 yılında lökositoz ve baş ağrısı nedeni ile tetkik edilirken AML tanısı almış. Hastanın yapılan sitogenetik analizi 46XY olarak gelmiş. Ek kromozomal anomali saptanmamış. Yapılan BCR-ABL PCR negatif olarak raporlanmış. Ayrıca 2011 yılında yapılan tetkiklerde FLT3 ITD, inv16, t(8;21), NPM1 mutasyonlarına saptanmamış. Idarubisin- ARA-C (3+7) tedavisi ile remisyona giren hasta 3 kür yüksek doz ARA-C konsolidasyon kemoterapisi sonrası olog hematopoetik kök hücre nakli yapılmış. Yaklaşık 11 yıl sonra hastanın yapılan hemogramında lökosit değerinde yüksek saptandı. Hastanın aktif şikayeti yoktu. Fizik muayenesinde dalak kot altı 4 cm ele geldi. Laboratuvar bulguları arasında hemoglobin 12.9 mg/dl, trombosit $764 \times 10^9/L$, lökosit $23.5 \times 10^9/L$, LDH 620U/L saptandı. Periferik yaymada parçalı nötrofil %70, nötrofil çomak %10, metamyelosit %6, myelosit %3, lenfosit %8, monosit %1, bazofil %2 izlendi. FISH'de, pozitif BCR/ABL gen füzyonu saptandı, sitogenetik analizde karyotip 46, XY, t(9;22) (q34;q11) görüldü. Kemik iliği biyopsisi kronik miyeloid lösemi ile uyumlu geldi ve hastaya imatinib 400 mg/gün tedavisi başlandı.

Tartışma ve Sonuç: İkincil malignitelerin ortaya çıkması, antineoplastik tedavilerin bir riski olarak kabul edilmektedir. Çeşitli hematolojik hastalıklar için allojenik veya olog kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda artan bir ikincil malignite riski tanımlanmıştır. AML'yi takip eden sekonder KML vakası nadirdir ve birkaç vaka bildirilmiştir. Xiaohua ve ark ilk önce AML tanısı aldıktan ve remisyona girdikten 62 ay sonra Ph+ KML tanısı alan bir hasta rapor etmişlerdir¹. Yine başka bir vaka Cheng ve ark tarafından bildirilmiştir². 34 yaşında bir erkek hasta AML M5b tanısı almıştır. Hasta 2 kür mitoksantron- Ara-c ve etoposid sonrasında idarubisin-Ara-c ve etoposid ile remisyona sokulduktan sonra konsolidasyon sonrasında olog kök hücre nakli yapılmıştır. Yaklaşık 5 yıl sonra hastada sekonder KML bildirilmiştir. Neethu ve ark, AML için kemoterapi tedavisi sonrası ve kalp transplantasyonu sonrası immünosupresyonu takiben pediatrik bir KML vakası bildirmiştir³. İkincil KML için olası bir açıklama, birincil hastalığa bağlı olarak immünosupresyon tedavileri ve solid organ nakilleri olabilmektedir. Solid organ nakli alıcılarının kısmen farmakolojik immünosupresyona bağlı olarak miyeloid neoplazmlar, AML ve KML gibi kanser risklerini önemli ölçüde artırdığı düşünülmektedir. Hastalık veya tedaviyle ilgili radyoterapi, kemoterapi ve immünosupresyona maruz kalma, ikincil maligniteler için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Bu vaka ile nadir görülen ikincil bir KML vakasını tanımladık.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, kronik miyeloid lösemi

Kaynaklar

- Xu X-H, Huang L-S, Yang J, et al. Chronic myeloid leukemia arising from acute myeloid leukemia: response to imatinib mesylate with favorable outcome. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(1):195-197.
- Cheng J, Liao Y, Bin T, et al. Secondary chronic myeloid leukemia following acute myeloid leukemia treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation: a case report. *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(11):1807-1812.
- Menon NM, Katsanis E, Khalpey Z, et al. Pediatric secondary chronic myeloid leukemia following cardiac transplantation for anthracycline-induced cardiomyopathy. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(1):166-168.



Hastanın lökositoz ile başvuru anındaki periferik yayma bulgusu

■ Multipl Myelom

P-49

Referans Numarası: 38

OKİT YAPILAN MULTİPL MYELOM HASTALARINDA NAKİL SONRASI ERKEN G-CSF UYGULAMASININ ENGRAFTMAN İLE İLİŞKİSİ

Muzaffer Keklik¹, Leyla Topal², Leylagül Kaynar³

¹Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Departmanı, Kayseri

²Göksun Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Kahramanmaraş

³Medipol Üniversitesi, Hematoloji Departmanı, İstanbul

Giriş ve Amaç: Multipl Myelom (MM), kemik iliğinde ve daha nadiren ekstraskeletal bölgelerde B lenfositlerin ve plazma hücrelerinin çoğalması ve birikmesi ile karakterize bir klonal B hücre hastalığıdır. İndüksiyon tedavisini takiben yüksek doz melfalan desteğinde yapılan olog kök hücre nakli (OKİT), nakile uygun MM hastaları için halen altın standart tedavi durumundadır. OKİT sonrası granülosit-koloni stimülan faktör (G-CSF) uygulamasının, nötrofil engraftmanını hızlandırdığı ve hospitalizasyon süresini kısalttığına dair yayınlar olmakla birlikte; G-CSF başlama zamanına dair kesin görüş birliği yoktur. American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarında OKİT sonrası G-CSF uygulamasına 1-5. günlerde başlanması önerilmektedir. Bu bilgiden hareketle, post-transplant erken ve geç dönem G-CSF uygulamanın engraftmana, enfeksiyon gelişimine ve sağkalım üzerine olan etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Ancak MM hastalarında erken ve geç dönem G-CSF uygulamasına dair çalışma sayısı oldukça azdır. Bu retrospektif çalışmada MM'da OKİT sonrası erken (+1) ve geç (+5) dönem G-CSF uygulamasının engraftman süresine, enfeksiyon gelişme oranına ve hospitalizasyon süresine etkisi araştırıldı. Yanısıra, pre-transplant radyoterapi (RT) öyküsünün engraftman sürelerine olan etkisi de araştırıldı.

Materyal ve Metod: Erciyes Üniversitesi Kök Hücre Nakli Merkezi'nde 2015-2020 yılları arasında OKİT yapılan 70 MM hastasının dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 18 yaş üzeri, indüksiyon kemoterapisi sonrası yanıt değerlendirilmede tam yanıt veya çok iyi kısmi yanıt olan; ilk kez OKİT yapılan ve hazırlık rejimi olarak yük doz melfelan (200 mg/m²) alan hastalar dahil edildi.

Bulgular: İncelenen 70 MM hastasının 26 (% 37,1)'i kadın, 44 (% 62,9)'u erkek olup yaş ortalamaları 55,3 (±5,3) idi (Tablo1). Gruplarda yaş, cinsiyet,

paraprotein tipi, hastalık evresi, indüksiyon tedavileri, radyoterapi tedavisi ve nakil öncesi durum bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca, mobilizasyon protokolleri ve hazırlık rejimleri de benzerdi. Engraftman süresi bakımından ise, erken (+1) G-CSF uygulanan grupta hem nötrofil hem de platelet engraftmanının daha kısa sürede oluştuğu görüldü (Tablo2). Median nötrofil engraftman günü +1 de 10 (8-13) iken, +5 günde 11 (10-16) idi (p=0.001). Median platelet engraftman günü de +1de 11 (7-15) iken, +5 te 13 (11-21) gündü (p=0.001). Median hospitalizasyon süresi de erken G-CSF grubunda daha kısa olarak tespit edildi: 14 (10-22) güne karşılık 16 (11-33) gün (p=0.016). Diğer taraftan, pre-transplant RT öyküsü ile febril nötropeni gelişimi ve engraftman süreleri arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç: Çalışma sonunda MM'da OKİT sonrası erken (+1) G-CSF uygulamasının geç (+5) G-CSF uygulamasına göre nötrofil ve trombosit engraftmanını hızlandırdığı, hospitalizasyon süresini de kısalttığı tespit edildi. Diğer taraftan nötropenik ateş sıklığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkinin olmadığı görüldü. Ayrıca, her iki grupta da pre-transplant RT öyküsünün engraftment ve hospitalizasyon süresini etkilemediği tespit edildi. MM hastalarında OKİT sonrası hematopoetik yenilenmeyi hızlandırmak, hospitalizasyon süresini kısaltmak ve G-CSF desteği için optimum zamanlamayı belirlemek için prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: OKİT, Engraftman süresi, Multipl Myelom, G-CSF

Kaynaklar

- Attal, M., et al., A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med, 1996. 335(2): p. 91-7.
- Trivedi, M., et al., Optimal use of G-CSF administration after hematopoietic SCT. 2009. 43(12): p. 895-908.
- Klump, T.R., et al., Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem-cell transplantation: a prospective, randomized trial. 1995. 13(6): p. 1323-1327.
- Schmitz, N., et al., Lenograstim after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: results of a double-blind, randomized trial. 2004. 34(11): p. 955-962.
- Smith, T.J., et al., Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. 2015. 33(28): p. 3199-3212.

Tablo 1

variables	G-CSF started		P value*
	Day -1 (n=35)	Day +5 (n=35)	
Time to neutrophil engraftment, days, median (range)	10 (8-13)	11 (10-16)	0.001
Time to platelet engraftment, days, median (range)	11 (7-15)	13 (11-21)	< 0.001
Febrile neutropenia, n (%)	20 (57.1)	18 (51.4)	0.81
Hospital LOS, days, median (range)	14 (10-22)	16 (11-33)	0.016

LOS, length of stay, post-transplantation; *statistically significant

variables	G-CSF started		P value
	Day -1	Day +5	
Number of patients	35	35	
age, years, median (range)	56 (44-64)	57 (40-65)	0.41
sex, n (%)			0.32
	Male	20 (57.1)	24 (68.6)
	Female	15 (42.9)	11 (31.4)
isotype, n (%)			0.91
	Ig G	25 (71.4)	23 (65.7)
	Ig A	5 (14.3)	8 (22.9)
	Ig D	1 (2.9)	1 (2.9)
	Nonsecretor	1 (2.9)	1 (2.9)
	Other	3 (8.6)	2 (5.7)
R-ISS, n (%)			0.26
	I	24 (68.5)	27 (77.1)
	II	5 (14.2)	4 (11.4)
	III	1 (2.8)	1 (2.8)
	Missing	5 (14.2)	3 (8.5)
Pretransplant therapy, n (%)			0.11
	VAD+VCD	24 (68.6)	16 (45.7)
	VCD	8 (22.9)	16 (45.7)
	VCD+RD	3 (8.6)	3 (8.6)
Pretransplantation status, n (%)			0.87
	CR+VGPR	22 (62.9)	26 (54.5)
	PR	13 (37.1)	9 (45.5)
Received radiotherapy, n (%)			0.15
	Yes	11 (31.4)	5 (14.3)
	No	24 (68.6)	29 (82.9)
Mobilization, n (%)			0.37
	Cyclophosphamide + G-CSF	31 (88.6)	29 (82.9)
	Cyclophosphamide + G-CSF + plerixafor	4 (11.4)	5 (14.3)
	G-CSF only	0	1 (2.9)
Conditioning regimen, n (%)			0.55
	Melphalan	140 mg/m ²	6 (17.1)
	Melphalan	200 mg/m ²	27 (77.1)
	CD34+ dose, x 10 ⁶ cells/kg, median (range)	4.95(3.22-10.31)	4.99(3.30-9.86)

R-ISS, revised international staging system; VAD, vincristine, adriamycin, decamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, decamethasone; RD, lenalidomide, decamethasone; CR, complete recovery; VGPR, very good partial recovery; PR, partial recovery; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor.

Tablo 2

variables	G-CSF started		P value*
	Day -1 (n=35)	Day +5 (n=35)	
Time to neutrophil engraftment, days, median (range)	10 (8-13)	11 (10-16)	0.001
Time to platelet engraftment, days, median (range)	11 (7-15)	13 (11-21)	< 0.001
Febrile neutropenia, n (%)	20 (57.1)	18 (51.4)	0.81
Hospital LOS, days, median (range)	14 (10-22)	16 (11-33)	0.016

LOS, length of stay, post-transplantation; *statistically significant

■ Lenfoma

P-50

Referans Numarası: 174

PTHL'DA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ BRENTUXİMAB – CHP (A-CHP) İNDÜKSİYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Berrin Balık Aydın¹, Yaşa Gül Mutlu¹, Elif Melek¹, Sevil Sadri¹, Hüseyin Saffet Beköz¹, Leylagül Kaynar¹, Ömür Gökmen Sevidik¹

¹Istanbul Medipol Üniversitesi, Hematoloji B.d.

Giriş: ECHELON-2 faz 3 klinik çalışmasında, siklofosamid, doksorubisin ve prednizon (A+CHP) ile birlikte CD30'a yönelik bir antikor-ilaç konjugatı olan brentuksimab vedotin, periferik T hücreli lenfoma (PTHL) hastalarında IHC tarafından en düşük %10 olmak üzere bir dizi CD30 ekspresyon seviyesi boyunca etkinlik göstermiştir. Brentuximab ve CHP'nin hem progresyonu sağkalmı hem de en önemlisi genel sağkalmı da dahil olmak üzere tüm diğer önemli ikincil sonlanım noktaları açısından standart tedavi olan CHOP'tan üstün olduğunu göstermiştir. Biz de kendi merkezimizde ilk basamakta brentuximab+CHP kombinasyonu işle tedavi ettiğimiz hastaları sunmak istedik.

Olgu 1: 48 yaşında kadın hasta ciltte yaygın eritemli büllöz karakterde lezyonlarla dış merkeze başvurmuş. Hastanın orada alınan cilt biyopsisi ALK negatif, CD30 pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma olarak sonuçlanmış. Hastanın PET-BT görüntülemesinde sol akciğer bazal segmentte, karaciğer sol lobunda, kafa derisi sol kesiminde, her iki göğüs bölgesinde, karında deri altı yağ planları arasında patolojik 18F-FDG tutulumu mevcuttu. Hastaya brentuximab + CHP protokolü başlandı. 4 kür sonrası bakılan interim PET – BT sinde ilk görüntülemesinde izlenen patolojik 18F-FDG tutulumu gösteren nodüler lezyonlar seçilememekteydi. G-CSF + plerixafor ile mobilizasyonla hastaya 4,8x10⁶ CD34/kg hücre toplandı. Hastanın tedavisine 2 kür daha devam edilip hasta Benda-EAM hazırlama rejimi ile otolog kök hücre nakli ile konsolide edildi. Otolog kök hücre nakli sonrası 3. Ayda bakılan kontrol PET-BT de tüm vücutta malign tutulum lehine patolojik artmış 18F-FDG tutulumu gösteren lezyon izlenmemekteydi. Hasta naklin 212. Gününde ayaktan takibine tam yanıt ile devam etmektedir.

Olgu 2: 26 yaşında kadın hasta sol supraklaviküler lenf nodu büyümesi şikayeti ile başvurdu. Alınan lenf nodu biyopsisi periferik T hücreli lenfoma -NOS olarak sonuçlandı. PET-BT 'sinde toraksta, mediastende, batında multiple lenfadenopati ve kemik iliği ve vulvar bölgede tutulum mevcuttu. Hasta evre 4 olarak değerlendirildi. 6 kür brentuksimab-CHP tedavisi aldı. 4 kür sonrası parsiyel remisyon, 6 kür sonrası tam remisyon elde edilebildi. G-CSF + plerixafor ile mobilizasyon yapılarak 6,38x10⁶ CD 34/kg hücre toplandı. Hasta Benda-EAM hazırlama rejimi ile otolog kök hücre nakli ile konsolide edildi. Naklin 161. gününde halen remisyonda ayaktan takip edilmektedir.

Olgu 3: 62 yaşında erkek hasta anemi ve kalça ağrısı ile başvurdu. Kalçadaki litik lezyondan alınan biyopsi ile periferik T hücreli lenfoma -NOS tanısı aldı. Hastanın PET-BT ' sinde kemik iliğinde yaygın heterojen tutulum mevcuttu. Alınan kemik iliği biyopsisinde CD30 diffüz pozitif idi. Hastanın IPI skoru: 4 olarak hesaplandı. Tedavi planı 6 kür Brentuksimab + CHP ve ardından otolog kök hücre nakli olacak şekilde düzenlendi. 6 kür kemoterapi sonrası tam yanıtı olan hasta için otolog kök hücre nakli için . G-CSF + plerixafor ile mobilizasyon yapılarak 5x10⁶ CD 34/kg hücre toplandı. Sağlık Bakanlığı'ndan otolog kök hücre nakli için izin istendi fakat hastanın ALK + 'liği olduğundan nakil için onay alınamadı.Hasta tanısının 538. Gününde halen remisyonda izlenmektedir.

Sonuç: Kısıtlı hasta deneyimimiz,periferik t hücreli lenfomalarda otolog kök hücre nakli öncesi brentuximab – CHP indüksiyonun rahat tolere edilebilir, kök hücre mobilizasyonunu olumsuz etkilemeyen ve relapsız

ve uzun dönem sağ kalımı üzerinde olumlu etkileri olabilecek bir rejim olduğunu gösterir niteliktedir.

Anahtar kelimeler: periferik t hücreli lenfoma, brentuksimab, otolog kök hücre nakli

■ Multipl Myelom

P-51 Referans Numarası: 11

MULTİPLE MYELOM TANILI HASTADA OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI COVID-19 İLİŞKİLİ APLASTİK ANEMİ GELİŞİMİ

Atakan Turgutkaya¹, İrfan Yavaşoğlu², Ali Zahit Bolaman²

¹Aydın Devlet Hastanesi Hematoloji Bölümü

²Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Elli dokuz yaşında erkek hasta, böbrek yetmezliği (kreatinin: 11.16 mg/dL) nedeniyle hastaneye yatırıldı. Kemik iliği biyopsisi (KİB) ve serum/idrar immünoelektroforezi (IFE) ile lambda hafif zincir tip multipl miyelom (MM) teşhis edildi. β 2-mikroglobulin değeri, kronik böbrek hastalığı (KBH) nedeniyle incelenmedi. Risk grubu açısından delesyon 17p, translokasyon (4,14) ve translokasyon (14,16) negatif bulundu. Bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (VCD) tedavisi başlandı. KBH'dan kaynaklanan anemi nedeniyle, darbepoetin 40 mcg/hafta tedavisi de eklendi. Hastada dört siklus VCD ile tam remisyon sağladıktan sonra yüksek doz tedavi (melphalan 140 mg/m²) ile otolog kök hücre transplantasyonu (kök hücre dozu: 4.4×10^6 /kg) uygulandı. Başarılı bir nötrofil ve trombosit engraftmanı elde edildi. MM için idame tedavisi verilmedi. Engraftmandan iki hafta sonra koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) kaynaklı pnömoni gelişti (Şekil 1a). Favipiravir günde iki kez 1800 mg (1. gün), ardından günde iki kez 800 mg (oral yol, toplam 7 gün) başlandı. Enfeksiyonun 13. gününde pansitopeni gözlemlendi. KİB tekrar yapıldı ve hiposelülarite (%8) tespit edildi (Şekil 1b). KİB'de miyelom infiltrasyonu gözlenmedi ve serum/idrar IFE'de monoklonalite mevcut değildi. Hepatit B yüzey antijeni ve yüzey antikoru, hepatit C, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) antikoru ve sitomegalovirüs için polimeraz zincir reaksiyonu negatif saptandı. Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen değerleri normaldi. İlaç kullanımı açısından sorgulandı ve bitkisel ve reçetesiz satılan ilaçlar dahil böyle bir öykü yoktu. Hastanın KİB'de sellarite < %25 ve periferik kanda mutlak nötrofil ve trombosit sayıları sırasıyla < 0.5×10^9 /L ve < 20×10^9 /L olduğu için çok ciddi aplastik anemi (AA) tanısı koyuldu [1]. Hastanın prostat spesifik antijen seviyesinin normal olduğu doğrulandıktan sonra kemik iliği yetmezliği nedeniyle 1 mg/kg oksimetolon başlandı (Tablo 1). 45 günlük tedaviden sonra kan sayımı parametreleri düzeldi.

Favipiravir, Türkiye'de COVID-19 tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Favipiravirin eritrositer seri üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olabileceği bilinmektedir [2]. Hepatit virüsleri ve HIV gibi belirli virüsler, sitotoksik bir T hücre klonunun aktivasyonu veya T hücre sitokin salınımının başlatılması yoluyla AA'ya neden olabilir [3,4]. Yakın zamanda MM tanısı ile nakil yapıldığından uzun süre devam edebilecek çoklu sitopenileri önlemek için oksimetolon tedavisine başlanmıştır. Hücre sayısındaki iyileşmenin kendiliğinden mi yoksa oksimetolonun etkisini mi yansıttığı bilinmemektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, favipiravir, multiple myelom, pansitopeni

Kaynaklar

1. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. Br J Haematol. 2007;136:549.
2. Yaylaci S, Dheir H, Şenocak D, Genc AB, Kocayigit H, Çekiç D, et al. The effects of favipiravir on hematological parameters of covid-19 patients. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020; 66Suppl 2.65-70.
3. Kurtzman G, Young N. Viruses and bone marrow failure. Baillieres Clin Haematol 1989 ;2:51-67. doi: 10.1016/s0950-3536(89)80007-1.
4. Olson TS. Aplastic anemia: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/aplastic-anemia-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Access date: 05 July 2021

Hastanın COVID-19 ilişkili infiltrasyonu(a) ve KİB(b)

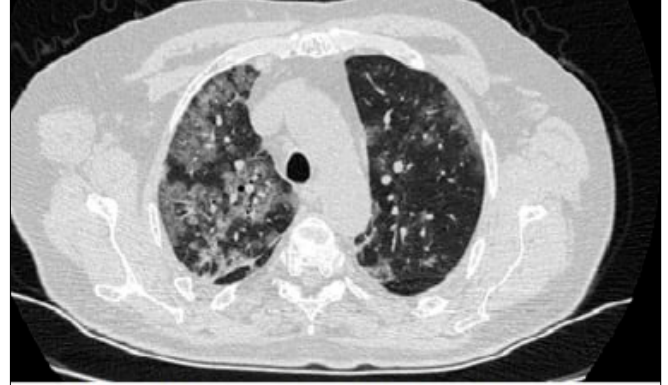


Figure 1a: Ground glass opacities mostly on peripheral location in high-resolution computed tomography

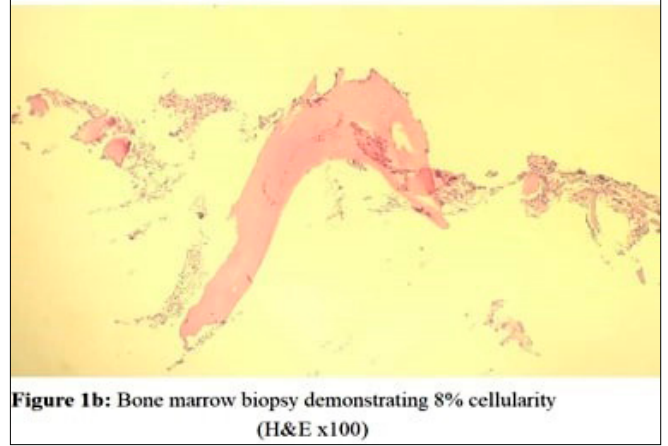


Figure 1b: Bone marrow biopsy demonstrating 8% cellularity (H&E x100)

Tablo 1. Hastanın Laboratuvar Parametreleri

Parametre	MM tanı anında	Tam remisyon anında	COVID-19 tanı anında	Enfeksiyonun 13. günü	45. gün (tedavi sonrası)
Hemoglobin (g/dL)	8.2	11.4	10.9	9.1	9.6
Lökosit (µL)	9690	6860	6570	270	4200
Nötrofil (µL)	4440	4580	4760	20	3040
Lenfosit (µL)	3730	1110	1060	230	900
Platelet (µL)	225000	237000	209000	7000	113000

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-52

Referans Numarası: 175

ERİŞKİN HASTALARDA TREOSULFAN BAZLI HAZIRLIK REJİMİ İLE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKİL DENEYİMİ

Hülya Yilmaz¹, Gül Yavuz², Ekin Kırçalı¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Osman İlhan¹, Meltem Kurt Yüksel¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Treosulfan anti-neoplastik, immunsupresif ve miyeloablative özellikleri olan bir ön ilaçtır. Treosulfanın yan etkileri busulfan ile kıyaslandığında kabul edilebilir ölçüdedir. Hem miyeloablative hem de immünosupresif özelliklerinin yanı sıra kabul edilebilir toksisite profili, treosulfanı hazırlık rejiminin bir parçası olarak kullanımı için potansiyel bir aday yapar. Treosulfan bazlı hazırlama rejimleri, pediatrik malign olmayan hastalıklarda daha çok kullanılmaktadır. Erişkin hastalarda bildirilen sonuçlar çelişkilidir. Çalışmamızda allojenik nakil hazırlık rejiminde treosulfan kullanılan hasta deneyimimizi sunmaktayız.

Yöntem: 1988-2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi, erişkin kemik iliği transplantasyonu ünitesinde allojenik kök hücre nakli yapılan hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hazırlık rejiminde treosulfan kullanılan 9 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tartışma: Allojenik nakil hazırlık protokolünde treosulfan kullanılan hasta sayısı 9 iken, K/E oranı 5/9'du. Ortanca takip süresi 25 ay (2-192) idi. Hastaların nakil sırasındaki ortalama yaşı 23(19-55)'ti. Olguların % 55'inde (n=5) immün yetmezlik sebebi ile treosulfan kullanılmış iken, AML tanılı iki hastada daha önce epileptik nöbet öyküsü olması sebebi ile kullanıldı. Hasta özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Beş olguda trombosit engraftmanı, 4 olguda nötrofil engraftmanı olmadı. Nötrofil engraftmanı ortanca 16. günde (11-28), trombosit engraftmanı 15,5. günde (8-27) oldu. Hastaların çoğunluğu nakil sonrası ilk 100 günde olmak üzere hastaların % 66'sı (n=6) kaybedildi (Tablo 2). Takibi halen devam eden 3 hastanın sadece 1 tanesinde grade 1 cilt GVHD görüldü ve steroid tedavisine yanıt verdi.

Sonuç: Treosulfan daha çok pediatrik nakil hazırlık rejimlerinde kullanılmakta ve bu konuda yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Pediatrik malign ve benign hastalıklarda kullanımının daha olumlu toplu sağ kalım ve olaysız sağ kalım ile sonuçlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Erişkin hastalarda bildirilen sonuçlar çelişkilidir. Ancak 6 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde treosulfan bazlı hazırlık rejimlerinin, busulfan bazlı rejimlere kıyasla daha düşük akut graft-versus-host hastalığı (aGVHD) ile sonuçlandığı, busulfan ile karşılaştırıldığında relapsız ve lösemisiz sağkalım açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hasta sayısı az olmakla birlikte literatüre benzer şekilde aGVHD oranı düşük bulunmuştur. Daha çok çalışmaya ihtiyaç olsa da kabul edilebilir toksisite profiline sahip treosulfanın erişkin hazırlık rejimlerinde de akılda tutulması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, treosulfan, hazırlık rejimi

Kaynaklar

Zhu, Sheng, et al. "Long-Term Outcomes of Treosulfan-vs. Busulfan-Based Conditioning Regimen for Patients With Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Before Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Frontiers in oncology* 10 (2020): 2359.

Im, Ho Joon, and Sung Han Kang. "Treosulfan-Based Conditioning Regimen for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis." *Clinical Pediatric Hematology-Oncology* 28.1 (2021): 28-38.

Shimoni, Avichai, et al. "Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome using treosulfan based compared to other reduced-intensity or myeloablative conditioning regimens. A report of the chronic malignancies working party of the EBMT." *British Journal of Haematology* 195.3 (2021): 417-428.

Slatter, Mary A., and Andrew R. Gennery. "Treosulfan-based conditioning for inborn errors of immunity." *Therapeutic Advances in Hematology* 12 (2021): 20406207211013985

van der Stoep, MY Eileen C., et al. "Impact of Treosulfan Exposure on Early and Long-Term Clinical Outcomes in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: A Prospective Multicenter Study." *Transplantation and Cellular Therapy* (2021).

Tablo 1. Hasta özellikleri

Hasta	Yaş	Tanı	Verici tipi	Kök hücre kaynağı	Hazırlık rejimi	Post-transplant takip süresi	GVHD	Sağkalım (1-ey)
P1	21/E	B-ALL	MUD	KI	Treo+VP16+ATG	2,5 ay	-	1
P2	22/K	SCID	MUD	KI	Flu+Treo	1 ay	-	1
P3	24/K	K.Grafitomali hastalık	MUD	PK	Flu+Treo+ATG	288 ay	-	0
P4	48/K	YDY+MM	MUD	KI	Flu+Treo+ATG	11,5 ay	GIS, Cilt, Göz	1
P5	33/K	Ad2Eksikliği+AA	MUD	KI	Flu+Treo+ATG	1 ay	-	1
P6	22/E	B-ALL	MUD	PK	Flu+Treo+PTCY	2,5 ay	GIS	1
P7	22/E	AML	Haplo	PK	Flu+Treo+PTCY	12 ay	-	0
P8	19/E	LRBA eksikliği	MUD	PK	Flu+Treo+ATG	4 ay	GIS	0
P9	51/K	AML	MUD	PK	Flu+Treo+PTCY	1 ay	-	1

YDY: Yaygın değişken immün yetmezlik, SCID: Ağız kombine immün yetmezlik, KI: Kemik iliği, PK: Periferik kan, Treo:treosulfan, ATG: Anti timosit globulin, Flu: Fludarabin, AA: Aplastik anemi, MUD: Uyumlu akraba dışı donör, MSD: Uyumlu kardeş donör, PTCT: Post-transplant siklofosfamid, VP16: Etoposid, GVHD: graft versus host hastalığı, GIS: gastrointestinal sistem

Tablo 2. Ölen hastaların özellikleri

Hasta	Yaş	Tanı	Hazırlık rejimi	GVHD profilaksisi	Post-transplant takip süresi	Ölüm sebebi
P1	21/E	B-ALL	Treo+VP16+ATG	CSA+MTX	2,5 ay	Relaps+enfeksiyon
P2	22/K	SCID	Flu+Treo	CSA	1 ay	Enfeksiyon(CMV vitemisi+Candidemi)
P4	48/K	YDY+MM	Flu+Treo+ATG	CSA+MMF	11,5 ay	Prömonisi+sepsis
P5	33/K	Ad2Eksikliği+AA	Flu+Treo+ATG	CSA+MTX	1 ay	Enfeksiyon(C. Cruris kateter enf.)
P6	22/E	B-ALL	Flu+Treo+PCY	TAC+MMF	2,5 ay	GIS GVHD, VOD?
P9	51/K	AML	Flu+Treo+PCY	TAC+MMF	1 ay	Enfeksiyon (klebsiella)

YDY: Yaygın değişken immün yetmezlik, SCID: Ağız kombine immün yetmezlik, KI: Kemik iliği, PK: Periferik kan, Treo:treosulfan, ATG: Anti timosit globulin, Flu: Fludarabin, AA: Aplastik anemi, MUD: Uyumlu akraba dışı donör, MSD: Uyumlu kardeş donör, PTCT: Post-transplant siklofosfamid, VP16: Etoposid

Hematopoietik Kök Hücreler

P-53

Referans Numarası: 177

MORFOLOJİK LÖSEMİSİZ DURUMDA MLD (MORPHOLOGIC LEUKEMIA FREE STATE =MLFS) ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKİLİ

Gül Yavuz Ermiş¹, Hülya Yilmaz¹, Cemalettin Öztürk¹, Ekin Kırçalı¹, Derya Koyun¹, Bülent Karakaya¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Meltem Kurt Yüksel¹¹Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Klinik pratikte, indüksiyon sonrası, konsolidasyon ve idame tedavilerini başlamak için çevre kan sayımındaki değerlerin normal değerlere ulaşması beklenir. Ancak son yıllarda uygulanmakta olan hedefe yönelik yeni tedaviler, akut lösemilerde tedaviye yanıt tanımlarını tam yanıt tamamlanmamış, düşük trombosit sayılı gibi (CRI), (CRP) değiştirmiştir(1). Morfolojik Lösemisiz Durum (MLD), akut lösemi klinik çalışmalarında, klinik cevabı değerlendirmek için kullanılan bir parametredir Dahası ilaç ruhsat onayı verilirken dahi hematolojik toparlanma ve yanıt kriterleri değişiklik göstermektedir. Yakın zamanda relaps refrakter AML hastalarında onaylanmış enasidenib bunun bir örneğidir.

Amaç: Birincil amaç allojeneik hematopoietik kök hücre nakli(AHKHN) öncesi MLD olan hastaların, engraftman sürelerinin ve enfeksiyon sıklığının belirlenmesi, ikincil amaç nakil komplikasyonlar, GVHD ve sağkalım açısından değerlendirilmesidir

Hastalar ve Metod: 2015-2021 yılları arasında AML ve MDS tanılı ile AKHN yapılmış 30 hasta ile yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. MLD ELN 2017 sınıflamasına göre 1) kemoterapi sonrası çevre kanında hematolojik toparlanmanın olmadığı; 2)ekstrameduller hastalığın olmadığı; 3)kemik iliği biyopsisinde en az 200 kemik iliği hücresi sayılarak hesaplanan blast oranının %5'in altında olduğu, ve 4) auer cisimciği içeren blastın olmadığı ; ya da 5)kemik iliği selülaritesinin %10 dan az olduğu durum olarak tanımlanmıştır.Verilerin analizi SPSS v. 28 paketi ile, sağkalım analizi Kaplan Meier sağkalım analizi ile hesaplandı.

Bulgular: Hastaların özellikleri ve nakil sonrası komplikasyonlar tablo 1 ve 2 de yer almaktadır.

Sonuçlar: Nakil öncesi kemik iliği sellülaritesine göre gruplar arası nakil ile nüks arasındaki sürede sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Nakil öncesi hiposellüler kemik iliği olan hastalarda nakil sonrası 1. Ay sellülarite ve MRD durumu grupların sağkalımı arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

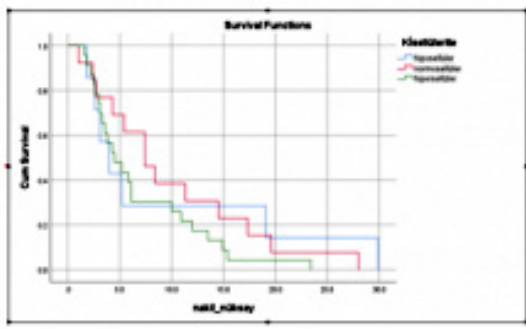
Tartışma: Kemik iliğinde mikroçevre hasarının sağkalım üzerin olan etkisini belirlemek için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Morfolojik lösemisiz durum, allojenik hematopoietik kök hücre nakli

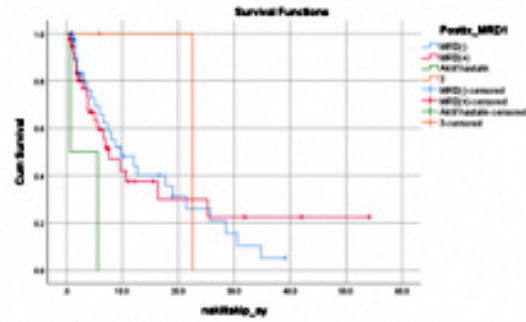
Kaynaklar

- 1- Cheng, Wen-Yan, et al. "Impact of blood count recovery on outcomes of acute myeloid leukemia patients achieving morphologic leukemia-free state." Blood cancer journal 8.6 (2018): 1-5.
- 2- Bloomfield, Clara Derber, et al. "Time to reeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia?." Blood reviews 32.5 (2018): 416-425.

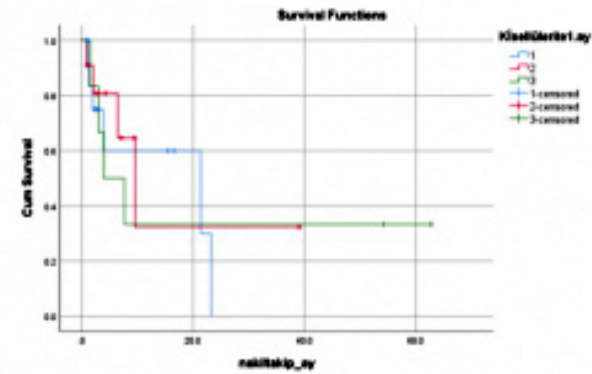
Grafikler



Kemik iliği selülaritesine göre gruplar arası nakil ile nüks arası sağkalım eğrisi p=0.05



1. Ay Kemik iliği MRD durumuna göre gruplar arası sağkalım eğrisi



1. Ay Kemik iliği selülaritesine göre gruplar arası sağ kalım eğrisi p>0.05

Nakil sonrası komplikasyonlar	Sıklık (n%)
Akut GVHD	
Cilt	n=3(%10)
Gastrointestinal	n=2(%7)
Gastrointestinal-cilt	n=3(%10)
Kronik GVHD	
Hafif	n=2 (%7)
Orta	n=1 (%3)
Fen atak sayısı	
1 atak	n=10(%33)
2 atak	n=13(%43)
3 atak	n=2(%7)
Antifungal tedavi	
Ampirik	n=7(%23)
Preemptif	n=9(%30)
Kanıtlanmış enf	n=2(%7)
İnvasiy fungal enfeksiyon	n=5(%17)
Viral enfeksiyonlar	
Sitomegalovirüs (CMV)	n=13(%43)
Covid-19	n=6(%17)
Transplant ilişkili mortalite	
Enfeksiyon	n=2(%7)
Diğer (yod-gvhd, ani ölüm, TMA)	n=2(%7)

Tablo 1. Hasta özellikleri

Özellikler	Sıklık (n %)	Özellikler	Sıklık (n %)
Tanı		Nakil öncesi son kemik iliği	
AML		Zaman	8-66 gün (median 26)
De Nözo	n=26 (%86)	Mgd durumu	
İyi sitogenetik	n=6 (%20)	Negatif	n=8 (%27)
Standart sitogenetik	n=18 (%60)	Pozitif	n=11(%37)
Kötü sitogenetik	n=1 (%3)	Bilmeyen	n=5 (%17)
Değerlendirilmeyen	n=1 (%3)	es zamanlı periferik kan	
Sekeoidet	n=2 (%7)	hgb (g/dl)	7.3-17.7
MDS	n=2 (%7)	trombosit (10 ⁹ /l)	7-292
		lökosit (10 ⁹ /l)	0.24-10.55
		nötrofil (10 ⁹ /l)	0.02-7.52
Yaş	20-72 (median 49)	HCT-CI	
		Düşük	n=19 (%63)
		Orta	n=10 (%33)
		Yüksek	n=1 (%4)
Cinsiyet		Diyase risk indeksi (DRI)	
Kadın	n=12 (%40)	Düşük	n=3 (%10)
Erkek	n=18(%60)	Orta	n=10(%33)
		Yüksek	n=15 (%50)
		Çok yüksek	n=2 (%7)
Kök Hücre Kaynağı		Hazırık rejimi yoğunluğu	
Periferik kan	n=28 (%93)	Düşük	n=9 (%30)
Kemik iliği	n=2 (%7)	Orta	n=10(%33)
		Yüksek	n=11 (%37)
Kök hücre miktarı	2,2-10,55	Gvhd profllaksi	
(10 ⁶ /kg CD34)		CSA+MTX	n=10 (%33)
		CSA+MMF	n=7(%23)
		Tacrolimus+DdE	n=12(%40)
		Siroliimus+mmf	n=1(%4)
Verici yaşı	20-57 (median 33)	İmmünyosupresyon Skoru	
		Düşük	n=11 (%37)
		Orta	n=9(%30)
		Yüksek	n=10(%33)
Kan grubu uyumsuzluğu		Nakil sonrası ilk kemik iliği	
Majör	n=4(%13)	Zaman	18-77
Minör	n=7 (%23)	Mgd durumu	
Majör+minör	n=3 (%10)	Negatif	n=11(%37)
		Pozitif	n=14(%46)
		Bilmeyen	n=5(%17)
Verici Tipi		Sellülarite	
Tam uyumlu akraba	n=7 (%23)	Hiposellüler	n=12(%40)
Tam uyumlu akraba dışı	n=9 (%30)	Normosellüler	n=10(%33)
9/10 uyumlu akraba dışı	n=5 (%17)	Hipersellüler	n=5(%17)
Haploidentik	n=9 (%30)	Bilmeyen	n=3(%10)
		Nakil öncesi son kemik iliği	
Nakil öncesi tedaviler		es zamanlı periferik kan	
Venözclax tabanlı	n=6(%20)	hgb (g/dl)	6.9-13.1
Hiposensitile edici	n=4(%13)	trombosit (10 ⁹ /l)	10-166
Flt-3 inh, Tabanlı	n=4(%13)	lökosit (10 ⁹ /l)	0.05-9.76
		nötrofil (10 ⁹ /l)	0.02-4.77
Nakil öncesi fungal profilaksi		engraftman günü	
Flukonazol	n=17(%57)	nötrofil	10-32
Posakonazol	n=5(%17)	trombosit	9-33

Tablo 2. Nakil komplikasyonları

POSTER BİLDİRİLER

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-54 Referans Numarası: 178

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN AML VE MDS TANILI HASTALARDA SKORLAMALARIN SAĞKALIMA ETKİSİ

Gül Yavuz Ermiş¹, Hülya Yılmaz¹, Cemalettin Öztürk¹, Ekin Kırçalı¹, Derya Koyun¹, Bülent Karakaya¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Meltem Kurt Yüksel¹

¹Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojenik kök hücre nakli sırasındaki hastalığın tipi ve durumu nakil sonrası sağkalımın en önemli ve en güçlü belirleyicisidir. Yaş, performans durumu, eşlik eden hastalıklar da nakil sonrası sağkalımı etkilemektedir.

Amaç: Allojenik kök hücre nakli yapılan AML ve MDS tanılı hastalarda skorlamaların sağkalıma etkisini göstermektir.

Hastalar ve Yöntem: 2015-2021 yılları arasında AML ve MDS tanılı hastalar ile AKHN yapılmış 152 hasta ile yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. AML tanılı hastalar ELN 2017, MDS tanılı hastalar R-IPSS skoruna, hazırlık rejimi yoğunluğu (TCI) kemoterapotik ilaçların EBMT ve CIBMTR tarafından belirlenen miyoablatif dozlarına göre 3 gruba ,hastalık risk indeksi (DRİ) yaş, hazırlık rejim yoğunluğu, kök hücre kaynağı ve verici tipine bakılmaksızın düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olmak üzere dört grupta sınıflandırılmıştır (1,2). Hematopoietik kök hücre komorbidite indeksi (HSCTİ) ve doğu kooperatif onkoloji grubu (ECOG) performans durumuna bakıldı. Verilerin analizi SPSS v. 28 paketi ile, sağkalım analizi Kaplan Meier sağkalım analizi ile hesaplandı.

Bulgular: Hastaların özellikleri ve nakil sonrası komplikasyonlar tablo 1 ve 2 de yer almaktadır.

Sonuç: Hct-ci skorlamasına göre gruplar arası pfs de anlamlı fark saptanmıştır. (p=0,002). TCİ ve DRİ skorlamasına göre gruplar arası pfs de anlamlı fark saptanmamıştır. HCTİ orta DRİ yüksek ve çok yüksek grubu diğer gruplara göre anlamlı sağkalım farkı saptanmıştır(p=0,018). HCTİ yüksek DRİ yüksek ve çok yüksek grubu diğer gruplara göre anlamlı sağkalım farkı saptanmıştır (p=0,001).

Tartışma: DRİ, TCİ, HSCTİ skorlamalarının değerlendirilmesi AKHN sonrası sağkalımı belirlemede önemlidir.

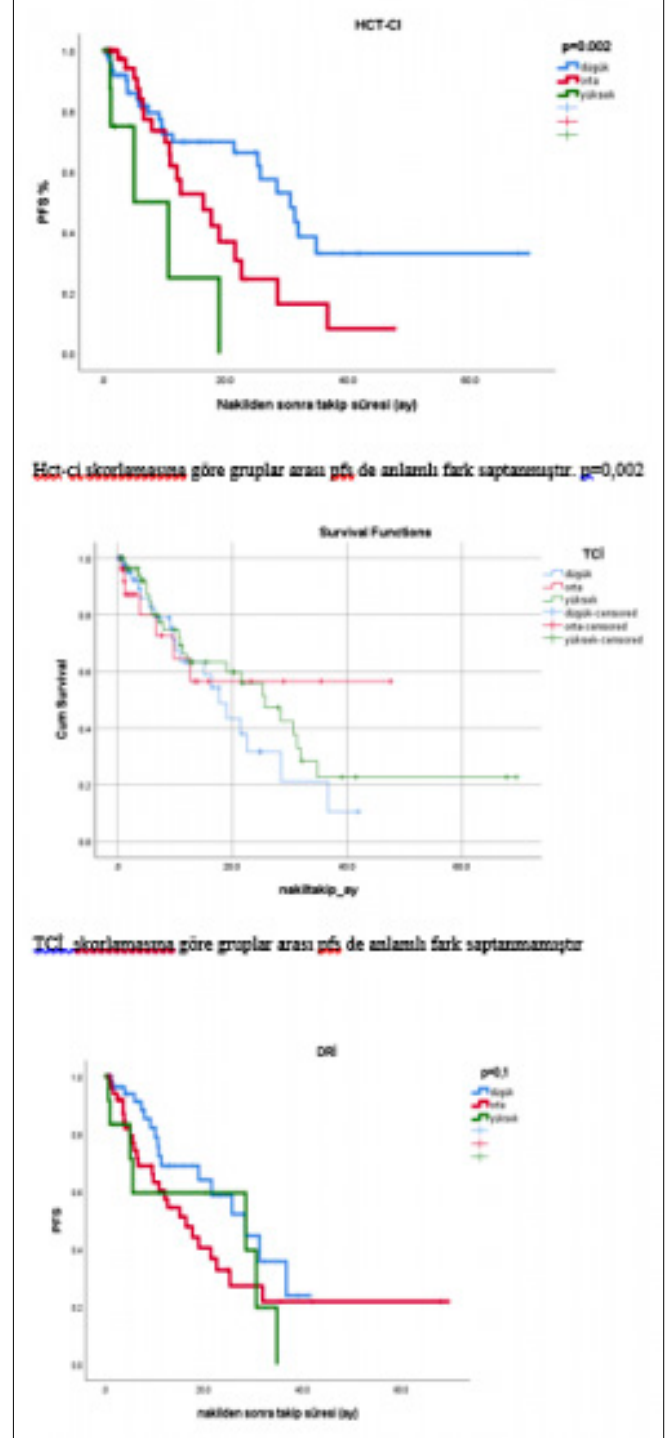
Anahtar kelimeler: hastalık risk indeksi , komorbidite skoru ,hazırlık rejimi yoğunluğu

Kaynaklar

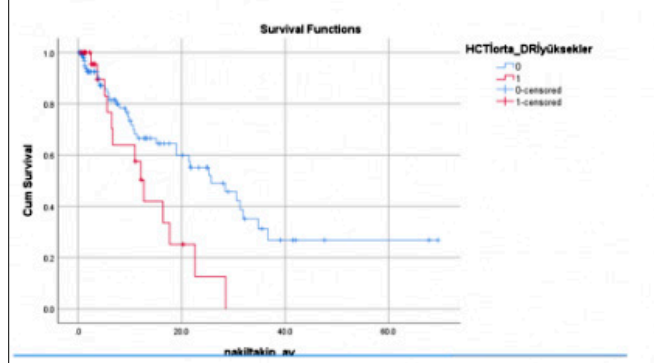
1- Spyridonidis A, Labopin M, Savani BN, Niittyvuopio R, Blaise D, Craddock C, Socié G, Platzbecker U, Beelen D, Milpied N, Cornelissen JJ, Ganser A, Huynh A, Griskevicius L, Giebel S, Aljurf M, Brissot E, Malard F, Esteve J, Peric Z, Baron F, Ruggeri A, Schmid C, Gillece M, Gorin NC, Lanza F, Shouval R, Versluis J, Bug G, Fløisand Y, Ciceri F, Sanz J, Bazarbachi A, Nagler A, Mohty M. Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. Bone Marrow Transplant. 2020 Jun;55(6):1114-1125.

2- Philippe armand, haesook t. kim, brent r. logan, zhiwei wang, edwin p. alyea, matt e. kalaycio, richard t. maziarsz, joseph h. antin, robert j. soiffer, daniel j. weisdorf, j. douglas rizzo, mary m. horowitz, wael saber;

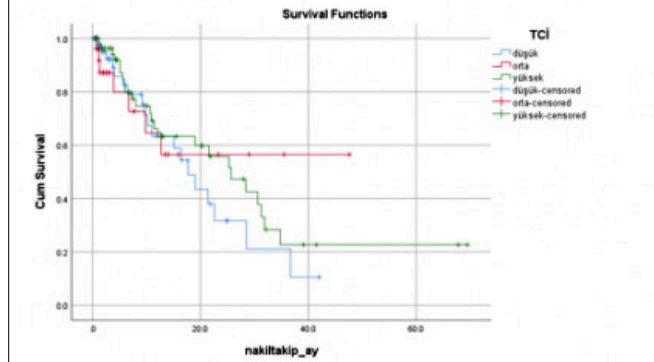
Skorlamalar grafikler



Skorlama grafikler



HCTI orta DRİ yüksek ve çok yüksek grubu diğer gruplara göre anlamlı **saklınam farkı** $p=0,018$



HCTI yüksek DRİ yüksek ve çok yüksek grubu diğer gruplara göre anlamlı **saklınam farkı** $p=0,001$

Hasta özellikleri ve nakil komplikasyonları

Tablo 1 hasta özellikleri

Özellikler	Sıklık (n %)	Özellikler	Sıklık (n %)
Tanı		HCT-CI	
AML	n=126 (% 83)	Düşük	n=82 (%51)
De Novo		Orta	n=56 (%35)
İyi sitogenetik	n=9 (% 5)	Yüksek	n=14 (%9)
Standart sitogenetik	n=69 (%46)	Değerlendirilmeyen	n=8 (%5)
Kötü sitogenetik	n=15 (%10)		
Değerlendirilmeyen	n=22 (%15)	Düzensiz tümör lenksü (DRI)	
Sekonder	n=11 (%7)	Düşük	n=3 (%2)
MDS	n=26 (%17)	Orta	n=74 (%46)
		Yüksek	n=66 (%42)
		Cok yüksek	n=15 (%9)
		Değerlendirilmeyen	n=2 (%1)
Yaş	22-65		
Cinsiyet		Hazırık rejimi yoğunluğu	
Kadın	n=68 (%45)	Düşük	n=60 (%38)
Erkek	n=84 (%55)	Orta	n=33 (%20)
		Yüksek	n=65 (%41)
		Değerlendirilmeyen	n=2 (%1)
Kök Hücre Kaynağı		Gövd profilaksi	
Periferik kan	n=150 (%94)	CSA+MTX	n=40 (% 25)
Kemik iliği	n=10 (%6)	CSA+MTX+ATG	n=52 (%32)
		CSA+MDP	n=15 (%9)
Verici Tipi		CSA+MDP+ATG	n=20 (%13)
Tam uyumlu akraba	n=58 (%36)	CSA+MDP+Post CY	n=10 (%6)
Tam uyumlu akraba dışı	n=46 (%29)	Tacrolimus+MDP	n=3 (%2)
9/10 uyumlu akraba dışı	n=34 (%21)	Tacrolimus+Post CY	n=17 (%11)
Haploidentik	n=22 (%14)	Diğerleri	n=3 (%2)
Nakil öncesi hastalık durumu		İmmünyüpresyon Skoru	
Aktif hastalık	n=57 (%36)	Düşük	n=57 (%36)
1. tam remisyonda	n=74 (%46)	Orta	n=55 (%34)
2. tam remisyonda	n=20 (%13)	Yüksek	n=47 (%29)
>3 tam remisyonda	n=7 (%4)	Değerlendirilmeyen	n=1 (%1)
Değerlendirilmeyen	n=2 (%1)		

* (CSA+ATG,MDP+sirolimus,tacrolimus+mtx+postcy)

Tablo 2 Nakil sonrası komplikasyonlar

Nakil sonrası komplikasyonlar	Sıklık (n%)
Akut GVHD	59 (% 37)
Kronik GVHD	18 (%11)
Hafif	7 (%4)
Orta	5 (%3)
Ciddi	6 (%4)
Viral İnfeksiyon	85 (% 53)
Sitomegalovirüs (CMV)	63 (%39)
Covid-19	22 (%14)
Transplant ilişkili mortalite	21 (%13)
Enfeksiyon	15 (%8)
Enfeksiyon +güçlü böbrek hasarına kalp yetmezliği	5 (% 3)
Diğer (nöbet, şiddetli anemi, şim, TMA)	3 (% 2)

■ Multipl Myelom

P-55

Referans Numarası: 179

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA ERKEN RELAPS İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERAylin Fatma Karataş¹, Boran Yavuz¹, Elçin Erdoğan Yücel¹, Merve Kacı¹, Fatih Demirkan¹, İnci Alacacıoğlu¹, Mehmet Ali Özcan¹, Güner Hayri Özsan¹¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Multipl myelom, hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturan plazma hücrelerinin neoplastik bir proliferasyonu ile karakterize klonal bir hastalıktır. İmmünomodülatör ilaçlar, proteazom inhibitörleri ve deksametazonadan oluşan bir kombinasyonun ardından otolog hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) kullanıldığı bir indüksiyon rejimi, uygun hastalarda yeni teşhis edilen multipl myelomun standart tedavisi olarak kabul edilir (1).

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza Ekim 2011-Ağustos 2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kök Hücre Nakil Merkezi'nde Otolog HKHN yapılan, nakil sonrası 18 ay içinde nüks gelişen 27 hastayı dahil ettik.

Veriler Dokuz Eylül Hematoloji arşivi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS)'nden derlenmiş ve SPSS v.24 (Statistical Package for Social Sciences) ile analiz edilmiştir.

Sonuç: Tanı yaşı ortanca 57 (42-68) ve %52 si erkek (n=14), %48 i kadın (n=13). Hastalar otolog HKHN öncesi ortanca 1 sıra tedavi almış (1-3). Tanıda ISS evreleme sistemine göre 9 hasta evre 1, 9 hasta evre 2, 9 hasta evre 3 idi. Hastaların % 43 ünde (n=12) tanıda ekstrapredüller hastalık tutulumu mevcuttu. Başvuruda %33 ünde hiperkalsemi (n=9), %19 unda böbrek tutulumu (n=5), %57 sinde anemi (n=16), %75 inde kemik (n=21) tutulumu mevcuttu. Hastaların myelom tipleri Tablo 1 de gösterilmiştir. Hastaların 2 kür tedavi sonrası ve otolog HKHN öncesi tedavi yanıtları Tablo 2 ve 3 te gösterilmiştir.

2 hasta 2 kür tedavi sonrası tam remisyon (CR) da olup otolog HKHN öncesi yanıtları sırayla parsiyel remisyon (PR) ve progresif hastalık (PD) ,nakil sonrası sırasıyla 5. Ve 6. Aylarda nüks gelişmiştir. Otolog HKHN sonrası ortanca 6 (2-17) ayda nüks gelişmiştir. Bu hastaların %63 ünde klinik nüks gelişmiş olup geri kalanında agresif biyokimyasal nüks nedeniyle tedavi başlanmıştır. %25 inde (n=7) nükste ekstrapredüller hastalık tutulumu mevcuttu. Bu hasta grubunda otolog HKHN sonrası total sağkalım ortanca 32 ay (5-120) dir. .Biyokimyasal nüks olan 10 hastanın 3'ünde tanıda ekstrapredüller hastalık tutulumu olup otolog HKHN sonrası tutulum izlenmedi. Klinik nüks olan 17 hastanın 9'unda tanıda ekstrapredüller hastalık tutulumu olup nükste 7 hastada ekstrapredüller tutulum gözlemlendi. Hastaların tanı anındaki Kappa/Lambda oranları ortanca 13.84, nüks anında ortanca 13.1 saptanmıştır. Biyokimyasal ve klinik nüks olan hastaların tanı anındaki ve nüks anındaki Kappa/Lambda oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir, daha geniş hasta grubuna ihtiyaç vardır. Klinik nüks olanlarla olmayanlarda progresyonsuz sağkalım karşılaştırıldığında olanlarda median 5 ay, olmayanlarda 8 ay saptanmıştır (Şekil 1). Klinik nüks olanlarla olmayanlarda total sağkalım karşılaştırıldığında olanlarda median 19.2 ay saptanmış olup olmayanlarda ulaşılamamıştır (Şekil 2).

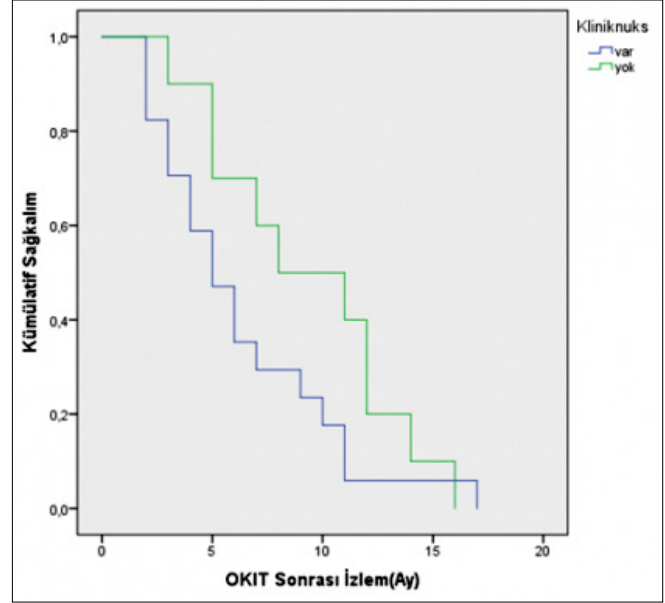
Tartışma: Multiple myelomda otolog kök hücre nakli ile progresyonsuz sağkalımın uzadığı bilinmektedir. 2 kür tedavi sonrası CR da olan hastalarda tam yanıtın erken kaybı prognostik önemi açısından yol gösterici olabilir. Klinik nüks olanlarda total sağkalım ve progresyonsuz sağkalım daha kötü seyretmektedir. Biyokimyasal nüksler daha indolen seyir izlenmektedir. %43 hastamızda tanıda ekstrapredüller hastalık tutulumu olması bu hastaların erken relaps ile ilişkilendirilebileceğini göstermektedir. Bu hastalarda nakil ve tandem nakil konuları ayrıntılı çalışmalarda incelenmelidir.

Anahtar kelimeler: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Multiple Myelom, Erken Nüks

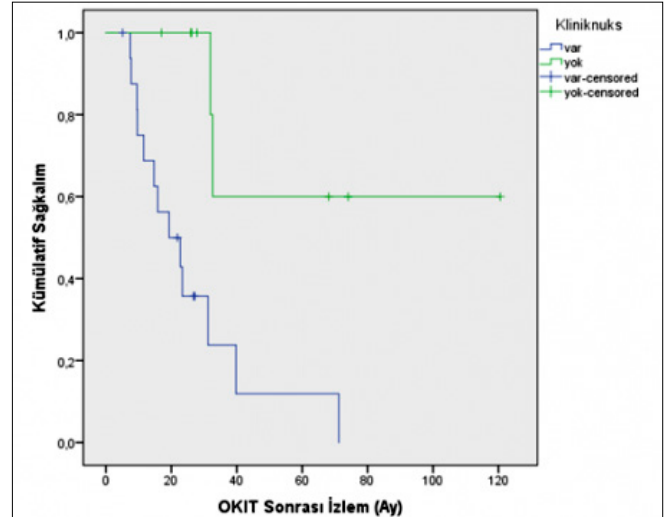
Kaynaklar

Pourmoussa AM, Spielberger R, Cai J, Khoshbin O, Farol L, Cao T, Sahebi F. Predictive Factors for Early Relapse in Multiple Myeloma after Autologous Hematopoietic

Stem Cell Transplant. Perm J. 2019;23:19.012. doi: 10.7812/TPP/19.012. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31926575; PMCID: PMC6836627.



Şekil 1. Klinik Nüks Olanlarda ve Olmayanlarda Progresyonsuz Sağkalım



Şekil 2. Klinik Nüks Olanlarda ve Olmayanlarda Total Sağkalım

Tablo 1. Multiple Myelom Tipleri

Tip	n	%
IgG Lambda	6	22,2
IgG Kappa	7	25,9
IgA Lambda	3	11,1
IgA Kappa	5	18,5
Lambda	2	7,4
Kappa	4	14,8
Total	27	100,0

Tablo 2. 2 Kür Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirmeleri		
CR	2	7,1
PR	12	42,9
VGPR	3	10,7
MR	2	7,1
SD	6	21,4
PD	2	7,1
Total	27	100,0

Tablo 3. Otolog HKHN öncesi Yanıt Değerlendirmeleri		
CR	1	3,6
PR	13	46,4
VGPR	6	21,4
MR	1	3,6
SD	4	14,3
PD	2	7,1
Total	27	100,0

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-56 Referans Numarası: 48

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TUTULUMLU POSTTRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIK SAPTANAN OLGU SUNUMU

Melike Sezgin Evim¹, Fatma Arslan¹, Salih Güler¹, Adalet Meral Güneş¹, Muhittin Bodur², Mustafa Aslier³, Zeynep Yazıcı⁴

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı;

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı;

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı;

⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Radyoloji Bilim Dalı

Giriş: Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD); allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda görülebilen, ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tutulumu ise EBV ilişkili PTLD de oldukça nadir görülür ve standart tedavi önerisi bulunmamaktadır.

Olgu Sunumu: 9 yaş erkek olgu, Ekim 2020'de Pro-T akut lenfoblastik lösemi tanısı aldı ve kemoterapisi ALL-BFM-2009 protokolüne göre başlandı. 15. gün kemik iliği M3 olan, PCR-MRD sonucu 33. gün ve 78. gün de pozitif saptanan hastaya HSCT yapılmasına karar verildi. Hastaya akraba dışı 10/10 uyumlu vericisinden Haziran 2021 de periferik kök hücre transplantasyonu yapıldı. Nakil hazırlığı sırasında hastaya etoposid, TBI ve ATG verildi. Hasta GVHD profilaksisi için siklosporin ve metotreksat verildi.

Hastanın posttransplant 5. ayında PCR-MRD negatif, kimerizm %100 idi. İzlemede çoklu tedaviye rağmen ateş yükseklikleri devam eden, nazone konuşma, baş ağrısı, öksürük, burun akıntısı olması üzerine yatırıldı. Paranasal sinüs BT de pansinüzit saptandı. KBB tarafından yapılan endoskopik muayenede sağ nazal kavite posterior kesimde beyaz görünümlü pasajı kapatan nekrotik lezyon izlendi ve biyopsi alındı. Mantar hifine rastlanmadı, yüksek dereceli CD20+, CD30+ B hücreli neoplastik infiltrasyon (germinal merkez dışı/aktive B hücre immunfenotipinde diffüz büyük B hücreli lenfoma? Post-transplant lenfoproliferatif hastalık) ile uyumlu bulundu.

Hastanın EBV DNA PCR kanda 20900 kopya saptandı, EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık tanısı konuldu.

Tutulum açısından yapılan görüntülemelerde; adenotonsiller, supraklavikular bölgede, sağ akciğer alt lob posterobazal segmentte ve sol akciğer alt lob laterobazalde, sağ adrenal bezde, karaciğerde tutulum olduğu görüldü. Kranial MR'da sol frontal ve sağ oksipital loblarda subkortikal yerleşimli sağ kaudat nukleusta ve korpus kallozum spleniumunda

parankimal lezyonlar saptandı. Hastaya IV 375 mg/m² dozunda 1 hafta ara ile 2 kür rituksimab verildi. İkinci kür sonrası nörolojik muayenesinde sağda babinski pozitifliği saptanması ve sol gözde dışa bakış kısıtlılığının artması üzerine çekilen kranial MR'da yeni lezyonların ortaya çıktığı görüldü.

BOS EBV PCR: 13400 kopya saptandı. Hastaya endikasyon dışı onayı alınarak 02.11.2021'de intratekal rituksimab, metotreksat, deksametazon verildi. Ertesi gün, göz hareketlerinin her yönde daha serbest olduğu, babinski lakayt olduğu görüldü. Beşinci kür iv rituksimab ve 3 kür intratekal rituksimab sonrası EBV DNA PCR titrelere BOS'ta ve kanda negatifleşti.

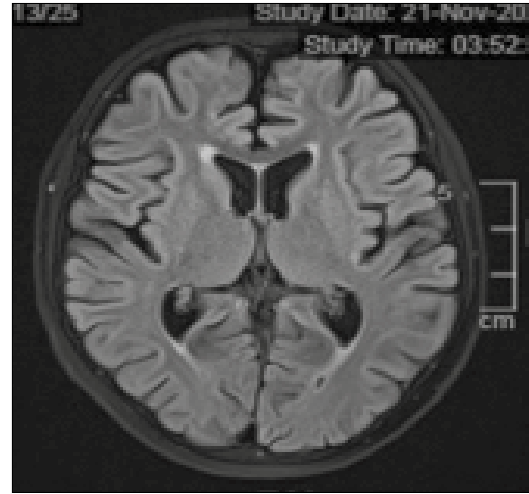
Kontrol kranial MR da korpus kallozumdaki kitlenin tamamen gerilediği, frontaldeki kitlede boyut azalması olduğu ve lezyonların kontrast tutmadığı, difüzyon kısıtlaması göstermediği saptandı, akciğerdeki, karaciğerdeki ve adrenaldeki nodüllerin kaybolduğu görüldü. Adenotonsiller bölgede yumuşak doku kalınlığının adenoid hipertrofisi ile uyumlu olabileceği düşünüldü, endoskopik muayene yapıldı, öncekine kıyasla adenoid hipertrofide dramatik iyileşme olduğu görüldü. Kalan minimal hipertrofik alandan biyopsi alındı ve biyopsi örneğinde EBV saptanmadı.

Tedavisi tamamlanan hasta aralıklı olarak BOS ve plazmadan EBV DNA PCR ile takip edilmekte ve halen negatif saptanmakta

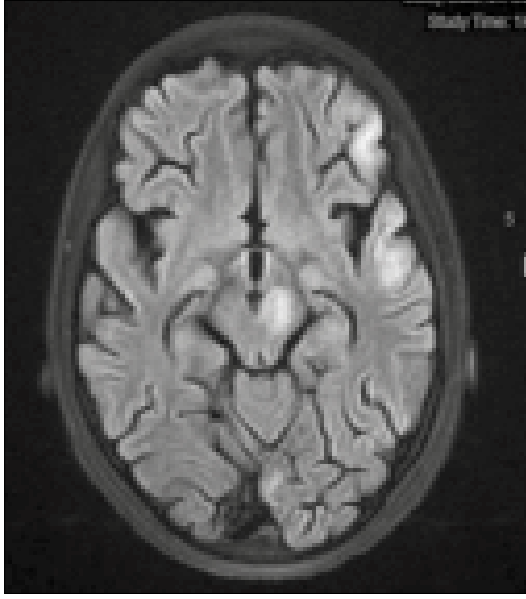
Tartışma: Solid organ nakli ve hematopoetik kök hücre nakli sonrasında immunsupresif kullanımı PTLD gelişimine zemin hazırlar. EBV vakaların %90'ından fazlasında saptanır ve en yaygın tutulum yerleri lenf nodları ve ekstra nodal bölgelerdir. ECIL-6 kılavuzuna göre PTLD tanısı ve izleminde EBV DNA PCR; nakil sonrası 1. aydan itibaren, en az 4 ay boyunca, en az haftada bir olarak takip edilmesi önerilmektedir. Haftada bir uygulanan iv rituksimab ve immunsupresyonun azaltılması ile tedavi başarısı %80'e ulaşmaktadır. Sistemik ve intratekal rituksimab ile hastamızda oldukça iyi yanıt aldık.

Sonuç olarak solid organ nakli ya da kök hücre nakli yapılan hastalar PTLD açısından dikkatle izlenmeli ve yüksek riskli hastalarda EBV DNA PCR takibi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: PTLD, EBV, MSS tutulumu



Tedavi Sonrası



Tedavi Öncesi



Tedavi Öncesi

■ Lenfoma

P-57

Referans Numarası: 51

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA, GECİKMİŞ TROMBOSİT ENGRAFMANI VE ELTROMBOPAG TEDAVİSİEmel İşleyen¹, Ahmet Kürşad Güneş¹, Gülten Korkmaz¹, Mürüvet Seda Aydın¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş¹, Gülsüm Özet¹¹Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Hematopoetik kök hücre nakli (HCT) lösemi, lenfoma, myelomada ve bazı benign hematolojik hastalıklarda uygulanan bir tedavi modalityesidir. Transplantasyon ile bazı hastalıklarda kür şansı elde edilse de transplantasyon ilişkili komplikasyon ve mortalite riski de mevcuttur. Diffüz Büyük B Hücreli Non- Hodgkin Lenfoma'da (DBBHL NHL) birinci basamak tedaviye yanıtız ya da nüks etmiş hastalarda; kurtarma tedavisi sonrasında otolog kök hücre nakli, nakle uygun hastalarda standart tedavi yöntemidir. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası uzamış trombositopeni, nakil sonrası non-relaps mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden birisidir. Bu konuda standart bir kılavuz önerisi olmamakla birlikte trombopoetin reseptör agonisti olan eltrombopag ve romiplostim trombosit üretimini artırarak posttransplant uzamış trombositopenide kullanılabilen ajanlardır. Biz bu vakamızda; primer refrakter ileri evre DBBHL tanısı ile OKİT yapılan ve gecikmiş trombosit engraftmanı nedeni ile eltrombopag tedavisi başlanan bir hastayı sunmayı amaçladık.

Olgu: Bilinen bir hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan, 59 yaşında erkek hasta Haziran 2020 de boyunda şişlik ve santral diyabetes insipidus kliniği ile başvurdu. Yapılan kemik iliği ve eksizyonel lenf nodu biyopsisi CD 20+ Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma olarak neticelendi. Tanıda santral sinir sistemi, kemik, akciğer ve dalak tutulumu olan hastaya evre 4BS DBBHL NHL tanısı ile R-CHOP protokolü başlandı. Toplam 6 kür R-CHOP tedavisi ve SSS tutulumu için 3 kür yüksek doz metotreksat rejimi uygulanan hastada; tedavi bitimi çekilen PET CT de progresyon saptanması üzerine 2 kür R-DHAP kurtarma tedavisi verildi. 2 kür R-DHAP sonrası tam yanıt elde edilen hastadan, tedavi sonrası G-CSF eşliğinde kök hücre mobilizasyonu yapıldı. BEAM hazırlama rejimi ile 11/6/2021 tarihinde otolog kök hücre nakli yapıldı. +21. günde nötrofil engraftmanı gerçekleşti. Ancak OKİT +45. gününde olmasına rağmen trombosit değeri <20 bin olan hastadan etyolojiye yönelik geniş ELİSA, TORCH, brusella, parvovirüs , EBV-PCR, CMV-PCR tetkikleri gönderildi. Enfeksiyon parametreleri negatif saptanan hastaya endikasyon dışı onayı ile eltrombopag 50 mg başlandı. Eltrombopag 50 mg tedavisinin 15. gününde trombosit değeri 50 bine yükseldi. OKİT sonrası 3. ayda PET/CT sonucu tam yanıt ile uyumlu olan hastanın, +104.gününde trombosit değeri 110 bin olup eltrombopag 25 mg/gün ile tedavisine devam edilmektedir.

Tartışma: HCT sonrası uzamış trombositopeni, sık görülen ve etyolojisi multifaktöriyel olan bir komplikasyondur. Sıklıkla sebep enfeksiyonlar, ilaçlar, kötü graft fonksiyonu ya da GVHD den kaynaklanmaktadır ve posttransplant mortalite ve morbiditenin sebeplerindedir. Uzamış izole trombositopeni; +60. günden sonra, trombosit değeri <20x10⁹/L ya da hastanın transfüzyon bağımlı olması olarak tanımlanır. Gecikmiş trombosit engraftmanı ise HCT sonrası >+35 gün olmasına rağmen trombosit değerinin <20x10⁹/L olması şeklinde tanımlanır ve uzamış izole trombositopeni grubunda değerlendirilir. Bizim vakamızın, gecikmiş trombosit engraftmanı ile karakterize, uzamış izole trombositopeni ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Retrospektif vaka serileri ve sınırlı vakanın yer aldığı tek merkez deneyimlerini içeren yayınlarda TPO-RAs tedavisi ile HCT sonrası gecikmiş trombosit engraftmanı olan vakalarda trombosit transfüzyon ihtiyacında azalma olduğu bildirilmiştir. Bizim vakamızda otolog kök hücre nakli sonrası gecikmiş trombosit engraftmanı nedeni ile eltrombopag tedavisi başlanmış ve tedavi sonrası 15. günde hastada trombosit replasman ihtiyacı ortadan kalkmıştır.HCT sonrası trombositopenik vakalarda, sekonder sebepler ekarte edildikten sonra gecikmiş trombosit engraftmanı tespit edilen hastalarda eltrombopag kullanımı ile trombosit replasman ihtiyacının giderilebileceği düşünülmektedir. Ancak bu tedavinin standardizasyonu için; daha fazla vaka içeren, randomize/prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Eltrombopag, Uzamış İzole Trombositopeni, Otolog Kök Hücre Nakli

■ Akut Lösemi

P-58

Referans Numarası: 53

LÖSEMI İMMÜN Fenotipleme Sonuçlarının Yapay Zeka İle Çalışan Programlarla Değerlendirilmesi

Ayşe Yiğit¹, Hüsnüye Dağdeviren¹, Beste Yüksel Saçlı², Çetin Timur², Nevin Yalman², Gülderen Yanıkkaya Demirel¹¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Ad, İstanbul²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı-hematoloji/onkoloji, İstanbul

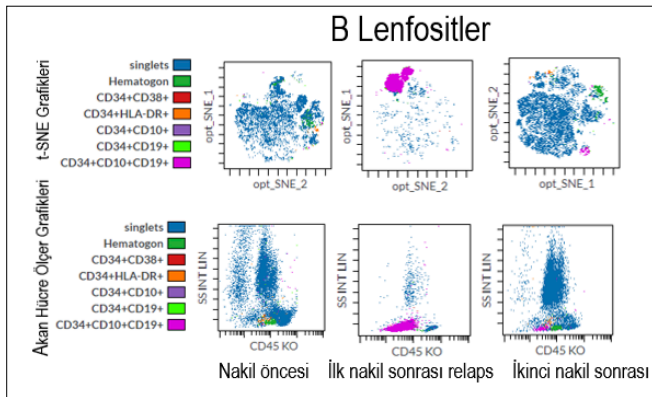
Lösemiler için akan hücre ölçer ile immünfenotipleme; tanı, takip, transplantasyon öncesi ve sonrasında remisyon ve engraftman takibinin yapılabilmesi ve ölçülebilir kalıntı hastalık saptanması için vazgeçilmez bir yöntemdir. Kemik iliği örneklerinde yüksek CD10, CD19, CD34, CD38 ve HLA-DR belirteçlerinin incelenmesi, transplantasyon öncesi ve sonrası normal B lenfositler, hematogonlar ve B kökenli blast hücre dağılımını gösterirken, CD14, CD15, CD16, CD33, CD56 ve CD117 gibi myeloid belirteçlerin ve CD3, CD4 ve CD8 gibi T lenfosit belirteçlerinin incelenmesi transplantasyon sonrası remisyon hakkında fikir verir. Günümüzde akan hücre ölçer ile kullanıcı tarafından yapılan işaretlemeler bazen tartışılabilir sonuçlar doğururken, sonuçların iki boyutlu grafiklerle incelenebilmesi bazı olgularda yetersiz kalmaktadır. Günümüzde yapay zeka, özellikle öğrenen makine teknikleri karmaşık akan hücre ölçer verilerini analiz etmek için kullanılmaktadır. CYTOBANK programı içeriğinde sunulan "t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding" (t-SNE) ve "Self-Organizing Map (SOM)" (FlowSOM) yöntemleri ile akan hücre ölçer analizlerinden elde edilen karmaşık ve çok boyutlu veriler kümeleme ile iki boyuta indirgenmektedir. t-SNE grafiklerini oluşturan algoritmalar, benzer fenotipteki hücre gruplarını birbirine yakın lokasyonlarda haritalayarak farklı zaman aralıklarında karşılaştırma imkanı sunmaktadır. FlowSOM algoritmasında ise, veriler kendi kendini organize eden bir harita ile minimum mesafeli bir ağaç oluşturur ve bir meta-kümeleme sonucunda hücre gruplarının dağılımını gösterir. Bu çalışmada; B-ALL tanısı ile izlenen beş çocuk hastanın süreç içindeki sonuçları, iki yıllık bir zaman diliminde transplantasyon öncesi ve sonrası kemik iliği örneklerinden yapılan lösemi immünfenotipleme analizlerinde rutinde kullanılan analizler ve CYTOBANK programı ile oluşturulan tSNE ve FlowSOM grafikleri ile farklılıkları incelenmiştir. Karşılaştırmalar ekli grafiklerle gösterilmiştir. Sonuç olarak, rutinde hasta tanı ve takibinde kullanımlarının özellikle hastalığın yeniden ortaya çıkışını (relaps) öngörebilme açısından yararlı olduğu; kümeleme analizlerinin hem blast hem de diğer hücre popülasyonları ile ilgili daha kesin ve net bilgiler sundukları saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, İmmünfenotipleme, Yapay zeka**Kaynaklar**

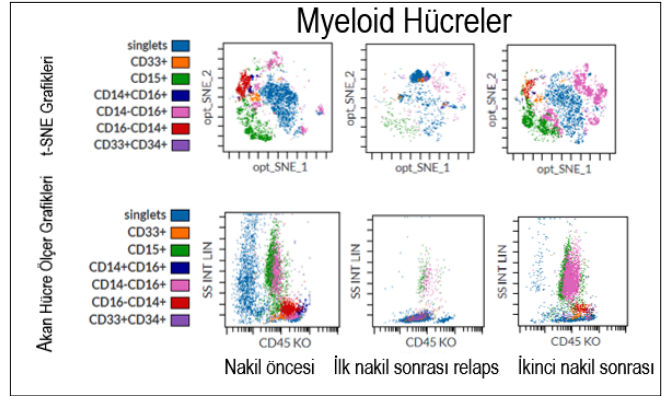
Van Der Maaten L, Courville A, Fergus R, Manning C. Ağaç Tabanlı Algoritmaları kullanarak t-SNE'nin hızlandırılması. J Mach Learn Res. 2014;15(1):3221-45.

Hu Z, Bhattacharya S, Butte AJ. Sitometri Verileri için Makine Öğreniminin Uygulanması. Front Immunol. 2022;12:5703.

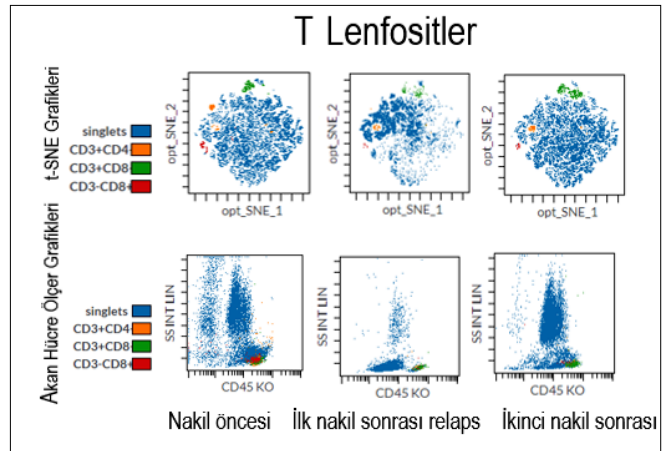
Eshghi ST, Au-Yeung A, Takahashi C, Bolen CR, Nyachienga MN, Lear SP, et al. Konvansiyonel ve t-SNE-tabanlı Kapılama Analizlerinin Nicel Karşılaştırması. Front Immunol. 2019;10:1194.



B lenfositlerin zaman içinde değişimini gösteren tSNE grafiklerinin akan hücre ölçer görüntüleri ile karşılaştırılması.



Myeloid hücrelerin zaman içinde değişimini gösteren tSNE grafiklerinin akan hücre ölçer görüntüleri ile karşılaştırılması.



T lenfositlerin zaman içinde değişimini gösteren tSNE grafiklerinin akan hücre ölçer görüntüleri ile karşılaştırılması.

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

P-59

Referans Numarası: 54

MUKOPOLİSAKKARİDOZ TİP 1 (HURLER SENDROMU) TANILI HASTALARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Çanan Albayrak¹, Davut Albayrak², Işıl Özer³¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü²Samsun Medicalpark Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bölümü

Mukopolisakkaridoz Tip I (MPS I, Hurler Sendromu), alfa-L-iduronidaz enzim eksikliğinden kaynaklanan, dokularda heparan sülfat ve dermatan sülfat birikimi ile karakterize otozomal resesif bir lizozomal depo hastalıdır. Hastalığın klinik belirtileri nörobilişsel, ortopedik, kardiyak ve pulmoner semptomları içerir. Bu belirtilerin bir sonucu olarak, MPS I'li tedavi edilmeyen hastaların medyan sağkalım yaşı 6,8 yıldır. Enzim tedavisi diğer sistemleri olumlu etkilemekle beraber, kan beyin bariyerini geçememesi nedeniyle nörobilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi yoktur. Hematopoetik kök hücre naklinin MPS I'li hastalarda hastalığın seyrini değiştirdiği ve ayrıca yaşam süresini uzattığı ve klinik parametreleri iyileştirdiği gösterilmiştir ve EBMT tarafından MPS I'li 2,5 yaşın altındaki hastalar için tavsiye edilir.

Klinikimizde hematopoetik kök hücre nakli yapılan üç MPS I'li hasta burada sunulması amaçlanmıştır.

Vaka 1: Oniki aylıkken mukopolisakkaridoz ön tanısıyla sevk edilen erkek hasta MPS I tanısı olarak enzim tedavisine başlanmış, kök hücre nakli için hematoloji bölümüne konsülte edildi. HLA tam uygun verici olarak halası tespit edildi. Ondört aylıkken hazırlık rejimi olarak busulfan, siklofosfamid kullanılarak periferik kök hücre toplanarak allogeneik kök hücre

nakli yapıldı. Venooklüzif hastalık profilaksisi için defibrotid verildi. Graft versus host hastalığı profilaksisi için ATG, metotreksat ve siklosporin aldı. Cilt graft versus host hastalığı için steroid ve mikofenolat mofetil kullanıldı. Enzim tedavisi nakilden sonra altı ay daha kullanıldı, sonra kesildi. Nakilden sonra dokuz yıl oldu, morfolojik olarak normale yakın, okula gidiyor, başarısı normale yakın, kimerizm tam donör olarak devam ediyor.

Vaka 2: Üç aylıkken hidrosefali nedeniyle şant operasyonu geçiren, otuzdokuz aylıkken göbek fıtığı nedeniyle operasyonu planlanırken bizim tarafımızdan koridorda görülen kız hasta MPS I tanısı aldı. Enzim tedavisine başlandı, kök hücre nakli için aile içi HLA tam uygun verici arandı. Annenin teyzesi tam uygun olarak tespit edildi. Kırkiki aylıkken hazırlık rejimi olarak busulfan, siklofosamid kullanılarak periferik kök hücre toplanarak allogeneik kök hücre nakli yapıldı. Venooklüzif hastalık profilaksisi için defibrotid verildi. Graft versus host hastalığı profilaksisi için ATG, metotreksat ve siklosporin aldı. Gastrointestinal graft versus host hastalığı için steroid kullanıldı. Enzim tedavisi nakilden sonra altı ay daha kullanıldı, sonra kesildi. Hastamız 12 yaşında, nakilden sonra sekiz yıl oldu. Morfolojik olarak hafif kaba yüz görünümü mevcut, az sayıda kelime ile konuşuyor, özel eğitim alıyor, kimerizm tam donör olarak devam ediyor.

Vaka 3: Dokuz aylıkken mukopolisakkaridoz ön tanısıyla sevk edilen erkek hasta MPS I tanısı alarak enzim tedavisine başlanmış, kök hücre nakli için hematoloji bölümüne konsülte edildi. Aile içi HLA tam uygun verici olarak kardeşi tespit edildi. Onüç aylıkken hazırlık rejimi olarak busulfan, siklofosamid kullanılarak periferik kök hücre toplanarak allogeneik kök hücre nakli yapıldı. Venooklüzif hastalık profilaksisi için defibrotid verildi. Graft versus host hastalığı profilaksisi için ATG, metotreksat ve siklosporin aldı. Enzim tedavisi nakilden sonra altı ay daha kullanıldı, sonra kesildi. Nakilden sonra dört yıl oldu, morfolojik olarak normale yakın, konuşuyor, yürüyor, kimerizm tam donör olarak devam ediyor.

MPS I hastalarına erken yaşta allogeneik kök hücre nakli yapılması; obstrüktif hava yolu hastalığı, hepatosplenomegali, kardiyovasküler fonksiyon, işitme, görme, lineer büyüme ve diğerleri dahil olmak üzere MPS I'in birçok klinik belirtisini iyileştirir. Ömür boyu kullanılacak enzim tedavisinin maliyeti çok yüksektir ve etkisi sınırlıdır. Erken tanı konulması ve erken dönemde allogeneik kök hücre nakli yapılması ucuz ve etkili bir tedavidir.

Anahtar kelimeler: mukopolisakkaridoz, kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Jul;25(7):e226-e246. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30772512; PMCID: PMC6615945.

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-60 Referans Numarası: 76

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ALICILARINDA COVID-19 ENFEKSİYONU

Zeynep Tuğba Güven¹, Serhat Çelik¹, Muzaffer Keklik¹, Ali Ünal¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

Giriş: COVID-19 enfeksiyonu, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) alıcılarında olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada merkezimizde takip edilen HKHN alıcılarında COVID-19'un klinik özelliklerini ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Nakil merkezimizde takip edilen ve nakil sonrası COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalar geriye dönük olarak tarandı. Yaş, tanı, donör tipi, greft kaynağı, hazırlık rejimleri ve COVID-19 hastalık şiddeti gibi özellikler kaydedildi.

Tartışma: Çalışmaya COVID-19 tanısı konan 76 HKHN alıcısı dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların ortanca yaşı 55 (aralık, 20- 73) ve 41'i (%54) erkekti. Kök hücre naklinden COVID-19 tanısına kadar geçen medyan süre 26 aydı (3-146). Hastaların 43'ü (%57) otolog HKHN alıcısı iken 33'ü (%43) allojenik HKHN alıcısıydı. 33 allojenik nakil alıcısından 5'i (%15) nakil sonraki 6 ay içinde immünsupresyon alıyordu. Hastaların çoğu (%88)

hematolojik hastalık nedeniyle remisyondaydı. Hastalık şiddeti açısından değerlendirildiğinde; 76 hastanın 14'ünde (%18) hafif hastalık şiddeti, 10'unda (%13) mekanik ventilasyon gerektiren ciddi hastalık vardı. 52 hasta tedavi olarak favipravir kullanırken, 21 hasta steroid ve favipravir kombinasyonunu kullandı. 3 (%4) hastaya konvelesan plazma verildi. On (%13) hasta COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi. Bu hastaların 5'i otolog nakil alıcıları ve 5'i allojenik nakil alıcılarıydı. COVID-19 teşhisinden 30 gün sonra, alıcılar için genel sağ kalım %90'dı. Hastalık durumu, tüm alıcılar arasında daha yüksek ölüm riski ile ilişkilendirildi (p=0.018) Ölen 10 hasta değerlendirildiğinde, COVID-19 teşhisi konduğunda 4 tanesi aktif hematolojik kansere sahipti.

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonu, hematopoietik kök hücre alıcılarında korkulan bir durumdur. Nakil alıcıları mümkün olduğunca COVID-19 hastalarıyla temastan kaçınmalı ve rutin hijyen uygulamalarını dikkatli bir şekilde sürdürmelidir. Aktif hastalığı olan hastalar mortalite açısından daha yüksek risk grubundadır

Anahtar kelimeler: COVID-19, kök hücre nakli

Akut Lösemi

P-61 Referans Numarası: 59

RELAPS JMML'DE YENİ BİR YAKLAŞIM: AZASİTİDİN KÖPRÜ TEDAVİSİ VE TÜM VÜCUT IŞINLAMANIN KULLANILDIĞI İKİNCİ NAKİL

Nilgün Eroğlu¹, Yeter Düzenli Kar¹, İbrahim Eker¹

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

Giriş: Juvenil myelomonositer lösemi (JMML), RAS yolu mutasyonlarının neden olduğu, kötü prognoz ile seyreden çocukluk çağının nadir lösemilerindedir. JMML için tek küratif tedavi allojenik hematopoietik hücre nakli (HKHN) olmakla birlikte; vakaların yaklaşık üçte birinde nakil sonrası nüks olur (1). Nakil sonrası relaps olan JMML vakalarında optimal tedavi yaklaşımı belirsizdir. Burada Azasitidin köprü tedavisi ve tüm vücut ışınlamanın kullanıldığı ikinci HKHN tedavisi ile komplet remisyon ve tam kimerizm elde edilen, ilk nakil sonrası çok erken relaps gelişen JMML'li olguyu sunarak, bu tür vakalarda nakil öncesi epigenetik tedavilerin kullanımının tedavi başarısına etkisi olabileceğine dikkat çekmek istedik.

Olgu: Ekim 2019'da respiratuvar distress, masif hepatosplenomegali, lökositoz, monositöz kliniği ile başvuran, kemik iliğinde %10 oranında blast ve monositik ve granülositik seri hücrelerinde displastik değişiklikler saptanan 2,5 yaşındaki kız hastada, JMML ön tanısı ile yapılan genetik incelemelerde, hem kemik iliğinden, hem de bukkal bölgeden alınan saliva örneğinde NRAS Heterozigot c.38G>A (p.Gly13Asp) mutasyonu saptandı. BCR/ABL1 füzyon geni negatif olan, anne ve babasında mutasyon saptanmayan hastaya bu bulgularla de novo germline N-RAS mutasyon pozitif JMML tanısı konularak Ekim 2020'ye kadar spontan remisyon açısından takip edildi. Kliniği progresyon gösteren olguya Aralık 2020'de tam uyumlu kız kardeşinden HKHN yapıldı. Hazırlama rejimi olarak busulfan, siklofosamid ve melfelan kullanılan hastaya kemik iliği kaynaklı 5,2 x 10⁶/kg CD34+ kök hücre verildi. Siklosporin ve methotrexate ile graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi uygulanan hastada, engraftman olmayıp otolog rekonstitüsyon gerçekleşti. Takiplerinde genetik bulguları sebat eden ama hematolojik olarak normal olan ve organomegalisi düzelen hastada, nakil sonrası 3.ayda lökositoz, monositöz ve masif hepatosplenomegali ile JMML relapsı gelişti. Hastaya 28 günde bir olacak şekilde 3 kür 75 mg/m²/gün, 7 gün süreyle azasitidin tedavisi verildi. Moleküler bulguları sebat eden fakat hematolojik ve klinik bulguları gerileyen hastaya, Ağustos 2021'de aynı vericiden kemik iliği ve periferik kök hücre kaynaklı ikinci nakil yapıldı. Hazırlama rejimi olarak total vücut ışınlaması (TVI) (Toplam 12 Gy; 2x2 Gy, 3 gün), Fludarabin (Toplam 150 mg/m²; -8,-7,-6,-5,-4. günlerde, toplam 5 gün, 30mg/m²/gün), Tiotepa (Toplam 5 mg/kg; -2. Günde) kullanılan hastaya, 10,5 x 10⁶/kg CD34+ kök hücre verildi. Sadece siklosporin ile GVHH profilaksisi uygulanan hastada +9. günde trombosit engraftmanı, +14. gününde myeloid engraftmanı oldu. +30. günde hasta grade 3 gastrointestinal akut GVHH gelişti. Metilprednizolon, budenosid ve ruxolitinib tedavilerine yanıt alınamayan hastaya, ekstrakorporeal fotoferez tedavisi başlandı. Haftada iki gün uygulanan, toplam 20 seans

sonrasında GVHH tamamen kontrol altına alındı. Halen nakil sonrası 6. ayda olan hastanın, tam donör tipi kimerizm ve komplet hematolojik, klinik ve moleküler remisyonunda takibine devam edilmektedir.

Sonuç: JMML hastalarında aktif hastalık varlığında nakile gidilmesi, transplant ilişkili mortalite oranlarının artmasına ve naklin başarı şansının düşmesine neden olmaktadır. HKHN öncesi hematolojik ve moleküler remisyonu indüklediği ve antilösemik alloimmüniteyi artırdığı bildirilen bir DNA hipometile edici ajan olan 5-azasitidin JMML'de nakil öncesi kullanımı, son yıllarda literatürde özellikle yeni tanı hastalarda ve ilk nakil öncesi önerilmektedir (2). Bu vakalarda 5-azasitidin köprü tedavisi ile nakil öncesi komplet remisyon sağlanan vakalar olduğu gibi, kısmi yanıt alınan veya yanıt alınamayan vakalar da bildirilmektedir. Relaps JMML'de, en az 3 kür 5-azasitidin köprü tedavisi ve TVI, fludarabin ve tiotepadan oluşan hazırlama rejimi ardından, mega doz CD34+ kök hücre uygulanarak yapılan ikinci HKHN ile başarılı sonuçlar elde edilebilir.

Anahtar kelimeler: Juvenil myelomonositer lösemi, kök hücre nakli, azasitidin

Kaynaklar

1. Eleni Louka, Benjamin Povinelli, Alba Rodriguez-Meira. Heterogeneous disease-propagating stem cells in juvenile myelomonocytic leukemia. *J. Exp. Med.* 2021 Vol. 218 No. 2.
2. Franco Locatelli, Mattia Algeri, Pietro Merli. Novel approaches to diagnosis and treatment of Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2018 Feb;11(2):129-143.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-62 Referans Numarası: 60

HAPLOİDENTİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ (HKH) NAKLİ SONRASI COVID-19 İLİŞKİLİ MAKÜLOPAPÜLER DÖKÜNTÜLER

Ali Zeki Bedir¹, Nevin Yalman¹, Çetin Timur¹, Aydın Sav², Mustafa Asım Yörük¹

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kit Ünitesi

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Abd

SARS-CoV-2, akciğer alveolar epitel hücreleri, ince bağırsak enterositleri ve damar sisteminin yanı sıra nörolojik, endokrin ve kardiyak sistemlerde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü yoluyla hücrelere girebilen bir RNA virüsüdür. Son literatürler, ACE2'nin deride de bulunduğunu öne sürmekte ve bu da COVID-19 enfeksiyonun bazı dermatolojik belirtilerini açıklayabilmektedir. Bazı olgu sunumlarında, dermatolojik bulguların solunum semptomlarından önce ortaya çıkabileceği görülmüş; çalışmaların çoğunda, Covid-19 bulgularından birkaç gün sonra cilt belirtilerinin ortaya çıktığı gözlenmektedir. Bu yazımızda haplo-identik nakil sonrası +123. günde Covid-19 PCR testi pozitif tespit edilen, solunum sistemine yönelik herhangi şikayet ve semptomları göstermeyen, ancak ardından 3-4 gün sonra derisinde makülopapüler döküntüler gelişiren hastamızı sunacağız.

Olgu: Pre-B ALL Ph+ tanılı (7 yaş, erkek) hasta 1. matched unrelated donor (MUD) nakil sonrası relaps geliştirdi. Relaps HR ALL protokollerine uygun kemoterapi aldıktan sonra 2. haploidentik HKH nakli yapıldı. Nakil sonrası +15. gün lökosit engraftmanı gözlemlendi. +16. gün trombosit engraftmanı gözlemlendi. Herhangi bir sorunu olmayan ve takip altında olan hasta +123. günde ailesinde üst solunum yolu semptomları bulunması üzerine SARS-CoV-2 PCR testi alındı ve pozitif tespit edildi, solunum sistemiyle ilgili herhangi bir bulgusu yoktu. Üç gün sonra hasta vücudunda kızarıklık şikayeti ile başvurdu. Hastanın özellikle gövdede yaygın pembe eritematöz döküntü tespit edildi. Bu döküntüler iki gün sonra hafif kahverengi renk değişikliği de olan makülopapüler ekzanteme dönüştü (Resim 1) ve kaşıntı başladı; avuç içi ve ayak tabanlarında döküntü görüldü; 6 gün sonra makülopapüler ekzantem yapısına psöriaziform görünüme eklendi (Resim 2).

Hastanın tetkikleri yapıldı, kan sayımında özellik yoktu. Biyokimyasal tetkiklerinde ALT: 331 U/L, AST: 274 U/L, GGT: 461 U/L, T.Bil: 1.27 mg/dL, D.Bil: 1.15 mg/dL idi. Viral seroloji olarak HBsAg: Negatif, HBeAg: Negatif, Anti-HBs: Pozitif, Anti-HBc: Negatif, Anti-HBe: Negatif, Anti-HCV: Negatif, Anti-HAV IgM: Negatif, Anti-HAV total: Pozitif, EBV VCA IgG: Pozitif, EBV VCA IgM: Negatif, CMV IgM: Negatif, CMV IgG: Pozitif, Parvovirus B19

IgM: Negatif, Rubella IgG: Pozitif, Rubella IgM: Negatif, Sars-COV IgM: 12.52(pozitif), Sars-COV IgG: 11612.9 (pozitif) bulundu.

Döküntüler Graft versus Host Hastalığı (GVHH) ve viral döküntüler ile ayırıcı tanıya gidebilmek üzere deri biyopsisi alındı. Hastanın deri biyopsisinde: Seyrek melanofajlar, yüzeysel perivasküler poliklonal lenfositler, seyrek ekstrasvaze eritrosit debris saptanan dermatopatolojik bulgular GVHH'nda beklenen vakuoler interfaz dermatiti veya kütanöz vaskülit ile uyumlu değildir (Figür 1). Kütanöz vaskülitte eklenen lökositoklastik veya non-lökositoklastik bulgular yoktur.

COVID-19 pozitif olan hastanın dermatopatolojisi literatür bilgileriyle karşılaştırıldığında yüzeysel perivasküler dermatit ile uyumlu olan bulgularla örtüşmektedir. Hastamızın döküntüleri klinik, seroloji ve deri biyopsi verileri ile birlikte değerlendirildiğinde Covid-19 viral döküntüleri ile uyumlu bulundu. Hastaya dermatolog tarafından Psorcutin ile Ectopix krem tedavisi başlanmış ve deri lezyonlarının gerilediği görülmüştür.

Sonuç: Covid-19 enfeksiyonu sıklıkla solunum sistemini etkileyen bir hastalık olup, döküntülerle, gastrointestinal sistem bulgularıyla multisistemik bir tutulum yapmaktadır. HKHN yapılmış hastalarda GVHH sıklıkla döküntülerle karşımıza çıkmakta, döküntüyle başlayan bu süreç gastrointestinal komplikasyonların ilavesi sistemik tutulumu kadar gidebilmektedir. GVHH'nın kontrol altına alınmasında erken tanı ve tedavi çok önemlidir. HKHN sonrası gelişebilen deri döküntülerinde hastanın GVHH ile viral hastalıklar ile arasında ayırıcı tanıya varmak ve uygun tedavisinin verilmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: GVHD, Covid-19, Döküntü

Kaynaklar

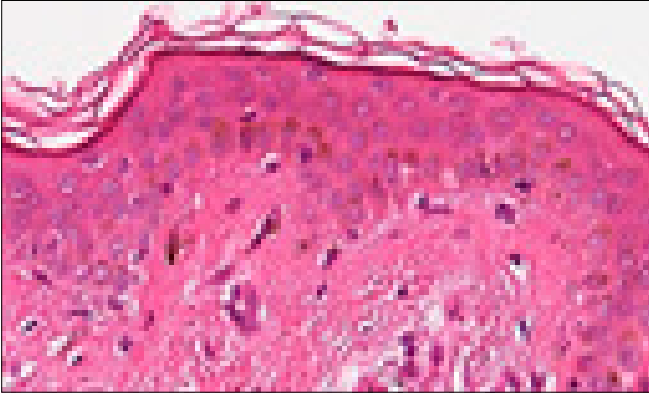
- 1-Fattori A, Cribier B, Chenard MP, Mitcov M, Mayeur S, Weingertner N. Cutaneous manifestations in patients with coronavirus disease 2019: clinical and histological findings. *J. Hum Pathol.* 2021 Jan;107:39-45. doi: 10.1016/j.humphath.2020.10.011.
- 2- Wang D, Yin Y, Hu C, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan. *China Crit Care.* 2020; 24(1):188.
- 3- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020; 183:3-4.
- 4- Elmas ÖF, Demirbaş A, Özyurt K, Atasoy M, Türsen Ü. Cutaneous manifestations of COVID-19: A review of the published literature. *Dermatol Ther.* 2020 Jul;33(4):e13696. doi: 10.1111/dth.13696.
- 5- Estebanez A, Perez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, Garcia-Vazquez A, Ramon MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Jun;34(6):e250-e251. doi: 10.1111/jdv.16474
- 6- Uwe Wollina, Ayşe Serap Karadağ, Christopher Rowland-Payne, Anca Chiriac, Torello Lotti. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. *Dermatol Ther.* 2020 Sep;33(5):e13549. doi: 10.1111/dth.13549.



Resim 1. Gövdede makülopapüler ekzantem



Resim 2. Makülopapüler ekzantem ve psöraziform görünüm



Resim 1. Normal epidermis ve altında papiller dermiste bulunan birkaç makrofaj (HE, x200)

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-63

Referans Numarası: 78

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN YEDİNCİ AYINDA GELİŞEN, GANSİKLOVİRE DİRENÇLİ CİDDİ SİTOMEGALOVİRUS ENTERİTİ

Sema Aylan Gelen¹, Emine Zengin¹, Nazan Sarper¹, Uğur Demirsoy², Ayşen Uncuoğlu³, Ayşe Burcum Sertel³, Selim Öncel⁴¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı⁴Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

Giriş: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKN) sonrası sitomegalovirus (CMV) reaktivasyonu gelişebilir, organ tutulumlarına ve hasarına yol açabilir. CMV enteritinin gastrointestinal sistem (GİS) graft versus host hastalığı (GVHH) ile de ayırıcı tanısı gerekir.

Olgu: Relaps Anaplastik Large Cell Lenfoma tanısı ile tam uyumlu kardeş vericiden AHKN yapılan 15 yaşında erkek hastada akut ve kronik GVHD gelişmemiştir ve siklosporin A sonlandırılmıştır. Naklin +7. ayında ishal, yağlı dışkılama ve 9 kg ağırlık kaybı nedeniyle yatırıldı. Kan örneğinde CMV-PCR negatif ve tam kan sayımı normaldi. GİS GVHH ön tanısı ile bağırsak biyopsisi planlandı. Nazal ve farinks sürüntüsünde COVID-PCR pozitif saptanarak biyopsi ertelendi. Nakil öncesi donör CMV IgM negatif, IgG pozitif ve hasta CMV IgM negatif, IgG pozitif idi. GİS GVHD ön tanısı

ile sıvı elektrolit dengesi yakından izlendi, metil prednizolon 1,5 mg/kg/gün ve budesonid başlandı. İshal miktarı 500-800 ml/gün arasında seyretti. Yatışının 20. gününde COVID-PCR negatifleşti, dışkı ile kayıp arttı (1000-1500 ml/gün), oral beslenmesi azaldı, total parenteral nütrisyon ve loperamid HCL tedaviye eklendi. Endoskopik biyopsi örneklerinde ülsere özefajit, terminal ileumda ülser, kronik aktif inflamasyon, ödem ve mukozal yüzeylerde belirgin kayıp ile inflamasyon alanlarında inklüzyon cisimleri görülerek (Resim 1 endoskopi) CMV koliti ile uyumlu bulundu (Resim 1). Bağırsak mukoza biyopsisinde CMV-PCR 290.000.000/kopya ve eş zamanlı kanda CMV-PCR 120.000.000/kopya saptandı. Yapılan MR enteroklizis görüntülemesinde mide duodenum, jejunum, ileum ve tüm kolon segmentlerinde diffüz duvar kalınlık artışı ile karakterize (tam kat tutulum) gastrit, enterokolit bulguları ve mezenterin heterojen olduğu rapor edildi (Resim 2). CMV koliti tanısı kesinleşen ve GVHH dışlanan hastaya iv gansiklovir başlandı. Budesonid sonlandırıldı, steroid tedavisi azaltılarak 35. günde sonlandırıldı. Gansiklovirin ikinci haftasında plazmada CMV-PCR negatifleşmesi ve ishal miktarının azalması nedeniyle oral valgansiklovire geçildi. Ancak valgansiklovirin 8. gününde ishali artınca (2000-3000 ml/gün) tekrar gansiklovire geçildi. Bağırsak mukozası şerit halinde dökülmekteydi (Resim 3). Bağırsak mukozasında CMV-PCR 5360/kopya, eş zamanlı kan örneğinde ise 54/kopya geldi. İshalin 4000-5000 ml/gün'e ulaşması nedeniyle Foskarnetin tedaviye eklenmesi istendi; Foskarnet gansiklovir+valgansiklovirin 62.gününde temin edilerek başlanabildi. Foskarnetin 10.gününde hastanın klinik bulgularının belirgin düzelmesi, dışkılamasının azalması ve CMV PCR örneklerinin negatifleşmesi üzerine gansiklovir kesildi, foskarnet tedavisi 6 haftaya tamamlandı.

Tartışma: AKHN nedeniyle bağışıklığı baskılanmış hastalarda CMV reaktivasyonu ve ciddi enfeksiyonlar gelişebilmektedir. GİS tutulumu olduğunda, en sık kolon tutulumla birlikte, duodenum, mide ve özofagus da tutulabilir. Bu olgu, AKHN sonrası immünsupresif tedavinin sonlandırıldığı olgularda dahi ciddi CMV enfeksiyonu gelişebileceğini göstermiştir. Tanıda altın standart CMV enfeksiyonuna özgü inklüzyonların doku örneklerinde gösterilmesidir.

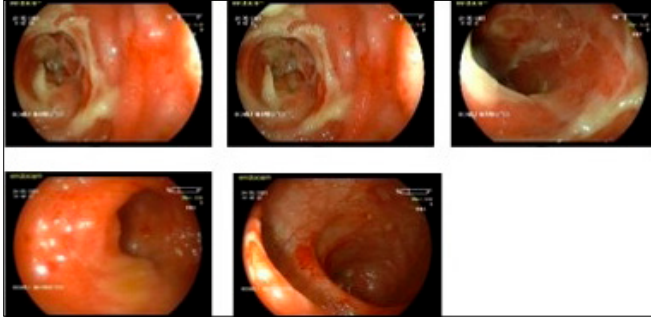
CMV enfeksiyonlarında %10'a varan oranlarda antiviral direnç gözlenebilir. Olanak varsa CMV UL97 ve UL54 mutasyonları aranmalıdır. Tedavide gecikme viral yükte artışa sebep olabilir. İki haftalık tedaviye rağmen bulguların gerilememesi, CMV-PCR kopya sayısında artışı ilaç direncini akla getirebilir. Hastada gansiklovir tedavisine direnç düşünülerek, Foskarnet tedavisine geçilmiş ve hastanın klinik bulguları düzelmiş, MR enteroklizis görüntülemesinde iyileşme saptanmış ve CMV-PCR negatifleşmiştir. Maribavirin, letermovir, cidofovir, brincidofovir ve adaptif hücresel tedavi yaklaşımı da diğer seçeneklerdir.

Sonuç: CMV reaktivasyon AHKN hastalarında önemli bir sorundur. Preemptif tedavi için izlem sürdürülmelidir. Organ tutulumlarında ayırıcı tanıda düşünülmalıdır. Sadece kan örneklerinde değil, tutulumun olduğu doku örneklerinde de CMV-PCR çalışılmalıdır.

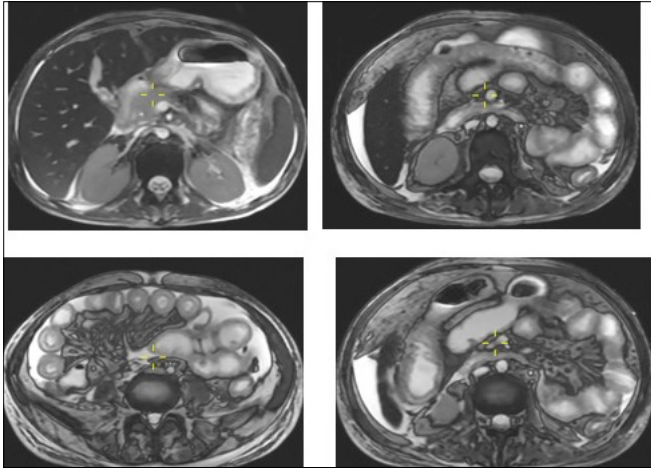
Anahtar kelimeler: CMV enteriti, GVHH, Allojenik hematopoietik kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Massoud R, Assi R, Fares E, Haffar B, Charafeddine M, Kreidieh N, Mahfouz R, Kanj SS, El Zakhem A, Kharfan-Dabaja M, Bazarbachi A, El Cheikh J. Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. J Clin Virol. 2017;95:36-41. 61
2. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. Blood. 2016;128(23):2624-2636.92.
3. Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, Finke J, Cordonnier C, Link H, Ljungman P; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2002;99(4):1159-64.
4. Maertens J, Cordonnier C, Jaksch P et al. Maribavir for preemptive treatment of cytomegalovirus reactivation. N Engl J Med 2019;381:1136-47.v



Resim 1. GIS endoskopi ve kolonoskopi görüntüleri: ülser eözefajit, terminal ileumda ülser, kronik aktif inflamasyon, ödem ve mukozal yüzeylerde belirgin kayıp ile inflamasyon alanlarında inklüzyon cisimleri



Resim 2. MR Enteroklizis bulguları: mide duodenum, jejunum, ileum ve tüm kolon segmentlerinde diffüz duvar kalınlık artışı ile karakterize (tam kat tutulum) gastrit, enterokolit bulguları ve mezenterin heterojen olduğu gözlenmektedir.



Resim 3. İshalle birlikte şerit halinde dışkıda bağırsak mukozası

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-64

Referans Numarası: 80

ALLOJENİK HEMATOPOİETİK HÜCRE NAKLİ SONRASI SKLERODERMATOZ TİP GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI :OLGU SUNUMU

Handan Haydaroğlu Şahin¹, Derviş Murat Akkurd¹, Abdi İbrahim Halil Sönmez¹, Ali Tekbaş¹, Zeynep Kaçmaz¹, Vahap Okan¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

Giriş: Akut ve kronik graft-versus-host hastalığı (aGVHD, kGVHD) gelişimi allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (AH SCT) ten sonra önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1,2). Deri, gastrointestinal sistem ve karaciğer başlıca tutulan organlardır (3). Kronik GVHD (kGVHD), hastalığın önemli bir komplikasyonu olup AH SCT ve uzun süreli hayatta kalanların %50'sinden fazlasını etkiler (4). kGVHD, morfeaya benzeyen dermal skleroz plakları ve nihayetinde jeneralize skleroderma, sıklıkla eklem kontraktürleri ile sonuçlanır(5). Bununla birlikte, skleroderma dönemine ilişkin çok az veri mevcuttur. Biz de allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası kronik dönemde sklerodermatoz tip graft-versus-host hastalığı gelişen bir olgumuzu sunarak literatüre katkı sunmak istedik.

Olgu: E.K. , 61 yaş , kadın hasta , Şubat 2015 de Akut Myeloid Lösemi tanısı alan hasta 12. 08.2015 de Allojenik kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası 133. günde cilt döküntüleri olan hastaya kronik cilt GVHD açısından steroid tedavisi başlandı. Steroid 4 mg dozunda tedavi altında Mayıs 2016'da cilt döküntüsü artması üzerine yapılan biyopsi sonucu: Grade 3 cilt GVHD tanısı konuldu. 3 gün 5mg/kg/gün dozunda pulse steroid tedavisi verildi. Sonrasında Temmuz 2016'da ekstrakorporeal fotoferez tedavisi başlandı. 6 aylık tedavi uygulandı. Aralık 2016'da steroid kesildi , mikofenolat mofetil(MMF) devam edildi. Temmuz 2017 de cilt döküntüleri tekrar olan hastaya prednol 32 mg/gün/po. tedavisi tekrar başlandı. Prednol dozu 4 mg/gün'e kadar düşülebildi. Kasım 2018 de cilt döküntüleri/sertleşmesi tekrar alevlenen hastanın grade 4 cilt GVHD ile steroid dozu artırıldı. Kontrol biyopsisi kronik cilt GVHD ile uyumlu geldi. Steroid yeterli yanıt alınmayan ,steroid ve MMF altında cilt bulguları artan hasta, steroid bağımlı kronik cilt GVHD grade 4 tanısı ile Kasım 2018'de ruksolitinin başlandı. Ruksolitinin ile bir süre stabil giden hastanın takiplerinde hareket kısıtlılığı arttı, yürüyemez hale gelen, tekerlekli sandalyede gelen tedavisi ruksolitinin alırken skleroderma-like lezyon gelişti. Hasta romatolojiye de danışıldı. Ruksolitinin tedavisinin yanına Eylül 2019'da Rituksimab (14 gün ara ile iki kez 1000 mg/gün)eklendi. 6 ay sonra aynı dozda yeniden verildi. Hasta cilt fibrozisi ilerlemesi kısmen yavaşlatıldı. Tekerlekli sandalyede stabil klinik altındayken 17.01.2021'de ürosepsis ve covid19 nedeniyle hasta kaybedildi.

Sonuç: Sonuç olarak, sklerodermatoz GVHD geç başlangıçlı ve klinik olarak hareketlerde ilerleyici kısıtlama ile karakterize geç dönem bir komplikasyon olup tedavisinde Prednizon, azatioprin, penisilamin, CsA, metotreksat, MMF, talidomid, klofazimin, anti-CD20 monoklonal antikor, ECP, banyo PUVA, UVA1 veya UVB ile fototerapi, etretinat veya çeşitli kombinasyonlar, değişen başarı oranlarıyla denenmiştir(6). Anti-CD20 monoklonal antikor, dirençli sklerodermatoz GVHD'nin tedavisinde önemli aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (7). Çoğu lezyon tedavi sırasında kaybolmasa da hastalığa ve tedaviye dirençlidir, çoğu hastada iyi bir prognoza sahiptir. Biz de ruksolitinin ve rituksimab ile progresyonunu yavaşlattığımız skleroderma aşamasındaki kGVHD vakamızı sunarak literatüre katkı sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: graft versus host hastalığı , skleroderma

Kaynaklar

1. Graham Brown RAC, Sarkany I. Scleroderma like changes due to chronic graft versus host disease. Clin Exp Dermatol 1983;8:531-8.
2. Peñas PF, Jones-Caballero M, Aragüés M, Fernández-Herrera J, Fraga J, García-Díez A. Arch Dermatol. 2002 Jul;138(7):924-34. PMID: 12071820
3. Chosidow O, Bagot M, Vernant JP, Roujeau JC, Cordonnier C, Kuentz M, Wechsler J, André C, Touraine R, Revuz J. Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease: analysis of seven cases. J Am Acad Dermatol 1992;26:49-55.
4. Shulman HM, Sale GE, Lerner KG, Barker EA, Weiden PL, Sullivan K, Gallucci B, Thomas ED, Storb R. Chronic cutaneous graft-versus-host disease in man. Am J Pathol 1978;91:545-70.

5. Skert C, Patriarca F, Sperotto A, Cerno M, Fili C, Zaja F, Stocchi R, Geromin A, Damiani D, Fanin R. Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, predictors and outcome. *Haematologica* 2006;91:258-61.
6. Şanlı H, Akay BN, Soydan E, Koçyiğit P, Arat M, İlhan O. Clinical Aspects Of Sclerodermatous Type Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Turk J Haematol.* 2010 Jun 5;27(2):91-8. English. doi: 10.5152/tjh.2010.06. PMID: 27263450.
7. Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C, Silver S, Reddy P, Becker M, Ferrara JL, Uberti JP. Treatment of chronic graft versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:505-11.

Skleroderma-benzeri-GVHD



■ Kök Hücre Vericisi

P-65

Referans Numarası: 81

DONÖRDE MEYDANA GELEN KOMPLİKASYON YÖNETİMİ: KALİTE YÖNETİMİ GÖZÜYLE

Songül Tepebaşı¹, Hakan Özdoğu¹, İlknur Kozanoğlu¹, Mahmut Yeral¹, Cem Kis¹, Süheyil Asma¹, Can Boğa¹

¹Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi

Giriş: Avrupa Birliği direktifleri ve uluslararası standartlar donör hazırlığı veya hastaya hücre veya doku uygulamaları ile ilgili ölüm, yaşamı tehdit eden sakatlık, fonksiyon kaybı ortaya çıkması ve ya hastane yatışının uzamasına veya ilave sağlık problemlerine yol açan bulaşıcı olabilen durumları ciddi yan etki olarak tanımlamaktadır. (EU Direktif 2004/23/EC, Madde 3)¹⁻⁵

Bu çalışmada, HLA sibling donörden kemik iliği kaynaklı kök hücre toplama işlemi sırasında gelişen komplikasyonunun yönetimi kalite yönetimi açısından değerlendirilmiştir.

Metot: Merkezimizde aplastik anemi tanısıyla takip edilen, allojenik hematopoietik kök hücre nakil adayları olan hasta için Kemik İliği Nakli Konseyi Toplantısında, kemik iliği kaynaklı kök hücre toplaması ve hastanın kilosu (130 kg) nedeni ile hedef hücreye ulaşamaması durumunda ilave olarak periferik kaynaklı kök hücre toplaması kararı alınmıştır.

Hastanın kardeş donörüne yapılan değerlendirmeler sonrası donör uygunluğu verilmiştir.

Kemik iliği toplama işlemi yetkinliği olan uzman hekimler tarafından (iki hematolog, bir anestezi uzmanı) yapılmıştır. İşlem sonrası donör gözlem amaçlı kliniğe yatırılmıştır. Yakın takipte olan donörün kliniğinin bozulduğu gözlenmiştir. Kardiyak arrest gelişen donör için CPR ekibi çağırılmıştır. Başarılı bir CPR sonrası kısa zamanda donörün kliniği stabil duruma getirilmiştir. Damar yolu kateteri ilişkili kardiyak tamponad geliştiği tespit edilen donör kardiyovasküler cerrahi tarafından acil operasyona alınmıştır.

Olay olumsuz olay bilgilendirme sistemi üzerinden kalite yönetimine raporlanmıştır. Acil müdahaleler ve tetkikler ile yapılan değerlendirme

sonrasında olayın kök nedeni araştırılmıştır. Kemik İliğinden toplanmış olan ürün hedef sayıya ulaştığı için hastaya aynı gün başarılı bir şekilde infüze edilmiştir.

Hasta, donör ve aile yapılan tüm işlemler ile ilgili olarak bilgilendirilmiş ve bilgilendirme kayıt altına alınmıştır. Donörde gelişen yaşamı tehdit edici komplikasyon ciddi olumsuz olay olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle yönetmelik gereği "TC Sağlık Bakanlığı Doku, Organ Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Dairesi Başkanlığı'na bilgi verilmiştir.¹⁻⁴ Yapılan iletişim toplantısında Hücre Toplama, İşleme ve Klinik Ünite olay ve sonuçları hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiştir. Donör seçimi, bilgilendirme, değerlendirme, kök hücre toplama uygunluk süreçlerinde aksaklık tespit edilmemiştir. Santral venöz kateter yerleştiren hekimin yetkin olduğu anlaşılmıştır. Kateter yerleştirme işlemi girişimsel Radyoloji Bölümü tarafından guide eşliğinde yapılmaktadır. Ancak bu olguda donörün tercihi ile prosedürden sapma yapıldığı santral venöz kateter ameliyathane koşullarında yerleştirildiği tespit edilmiştir.

Yapılan hızlı müdahale donörün hayatını kurtarmıştır. Kliniği düzelen donör halen yakın takiptedir.

Merkezimizde kateter yerleştirme işlemleri standart bir prosedüre uygun olarak, tanımlı ve yetkin kişiler tarafından yapılmaktadır. Ocak 2010 tarihinden itibaren toplam 156 sağlıklı donöre santral kateter yerleştirilmiş olup, ilk kez karşılaşılan bu komplikasyonun görülme sıklığı %0.6'dır.

Sonuç: Kök hücre nakli birçok elin dokunduğu ciddi ve karmaşık bir yapıya sahiptir. Tüm standartlar bir ihtiyaçtan dolayı oluşturulmuştur. Bu nedenle belirlenen prosedürlere bağlı kalmak, hasta, donör, ürün ve çalışan güvenliği açısından hayati öneme sahiptir. Oluşan tüm yan etki ve sapmaların tekrarını önlemek için tedbirler almak gerekir. Bu amaçla, ciddi olumsuz olayları, bilgilendiren bir sistem oluşturulmalıdır. Kalite yönetimi ciddi olumsuz olay için hastane yönetimi ve sağlık otoritesi bilgilendirmeli ve olayların kayıtlarının tutulması sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kalite yönetimi, yan etki yönetimi, kök hücre nakli

Kaynaklar

- 1- 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 Dağıtımı Güvenlik ve Kalite Standartlarını Belirlemeye İlişkin.
- 2- 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.
- 3-10.2010 tarihli ve 27742 sayılı İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik.
- 4-FACT-JACIE – Standards for Haematopoietic Progenitor Cell Collection, Processing and Transplantation, 7 th Edition 2018.
- 5- Boga C, Kozanoğlu I JACIE accreditation from the perspective of an accredited centre.. *Bone Marrow Transplant.* 2017 Sep;52(9):1352

■ Hücre Terapisi / Hücre Tedavisi

P-66

Referans Numarası: 83

HÜCRESEL TEDAVİ VE KEMİK İLİĞİ NAKLİ MERKEZİNDE ÜNİTELER ARASI İLETİŞİM TOPLANTILARI; 13 YILLIK DENEYİM

Songül Tepebaşı¹, İlknur Kozanoğlu¹, Hakan Özdoğu¹, Mahmut Yeral¹, Cem Kis¹, Süheyil Asma¹, Can Boğa¹

¹Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi

Amaç: Hücresel tedavilerde üniteler arası etkin iletişim ile olumsuz olay, yan etki ve sapmaların anahtar personel tarafından bilinmesinin öneminin gösterilmesidir.

Giriş: İletişim, yetkin ve verimli bir şekilde gerçekleştirildiğinde, üniteler arasında güven ilişkisinin, gerçek bir işbirliğinin kurulmasını kolaylaştıran temel bir klinik beceridir. Sağlık alanında, özellikle hücresel tedavi hizmeti veren kliniklerde hastaya, donöre, ürüne özel süreçler değişebilmektedir. Bu nedenle kesintisiz ve doğru bilgi aktarımı hayati önem taşımaktadır.

Metot: FACT-JACIE standart kitabında da bir çok maddede üniteler arası iletişim sağlanması ile ilgili gereksinimler tanımlanmıştır (11.1.5, D13.1.7 vb)¹

Bu üniteler arasındaki iletişim, toplantılar, yazılı ve sözlü istek belgeleri ile sağlanır. Anahtar personellerin her birinin üniteler arası iletişimdeki görev ve sorumlulukları belirlenmiştir. Örneğin; Klinik Program, donörün sağlık durumu, test sonuçları, eksik testler konusunda Toplama ve Hücre İşleme Ünitelerini yazılı olarak bilgilendirmelidir²

Merkezimiz FACT-JACIE standartlarına uyum sürecine başladığı 2009 yılından beri düzenli olarak her hafta pazartesi saat 12:00-13:00 saatleri arasında gerçekleştirilerek kayıt altına alınmıştır. Toplantıya katılacak anahtar personeller Klinik program Direktörü tarafından belirlenmiştir. Gerekli hallerde konsültan ve destek birimlerde toplantıya davet edilmiştir. Toplantıda aşağıdaki gündem maddeleri tartışılmıştır. (Bakınız Tablo 1) COVID-19 pandemisi nedeniyle 2020 yılında kalite yönetim faaliyetleri minimum olarak sürdürülmüş olup, toplantılar online yapılmıştır.

- Çevresel Monitorizasyon, kalibrasyon, validasyon raporları, dış kalite sonuçları
- Önceki hafta yapılan toplama işlemleri, sonuçları, komplikasyonlar, mobilizasyon başarısızlığı, Bu hafta planlanan işlemler
- Önceki hafta yapılan infüzyon işlemleri, sonuçları, komplikasyonlar, engraftmen süreleri, graft gecikmesi veya kaybı, bu hafta planlanan işlemler
- Donör uygunsuzluğu, üründe biyolojik sapma, enfekte ürünler ve bu konuda kararlar
- Önceki hafta yapılan hücre geri kazanım ve taşıma ile ilgili bilgilendirme, bu hafta planlanan işlemler
- Tüm süreçlerde oluşan aksaklık, sapmalar ve rapor edilen olumsuz olaylar
- Ek bilgi, öneri, katkı

Toplantılarda olumsuzluklar, kök nedenleri ve çözüm önerileri detaylı olarak görüşülmüştür. Böylece tüm anahtar personeller gerekli düzenlemeleri, düzeltici faaliyetlere göre plan yapmaları sağlanmıştır. Tüm bu süre boyunca nakil aktivitesi kesintisiz olarak sürdürülmüştür.

Anahtar kelimeler: Kök hücre nakli, kalite yönetimi, iletişim toplantıları

Kaynaklar

- 1- FACT-JACIE International standards for hematopoietic cellular therapy product collection, processing, and administration. Eighth Edition, Version 8.0 May 2021.
- 2- Kansoy S, Aksoylar S, Özek G. Üniteler ve kurumlar arası iletişim. Boğa C, editör. Hücre Tedavilerde Kalite Yönetim Sistemi İşletimi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.25-9.

Tablo 1. Yıllara göre toplantı, bildirilen olumsuz olay, sapma ve mikrobiyolojik olarak pozitif tespit edilen ürün sayısı

Yıl	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Gerçekleştirilen Toplantı Sayısı	20	38	49	48	51	48	47	47	49	48	47	-	27
Rapor Edilen mikrobiyolojik pozitif ürün (hasta/torba sayısı)	-	-	2 hasta/5 ürün	2 hasta/4 ürün	1 hasta/2 ürün	3 hasta/13 ürün	0	0	1 hasta/7 ürün	3 hasta/7 ürün	1 hasta/3 ürün	0	0
Rapor edilen olumsuz olay ve yan etki sayısı	14	48	101	39	48	35	25	14	18	34	18	17	17
Soptan Sapma	-	5	10	9	12	12	5	6	5	-	8	8	8
Kalite Yönetim Toplantısı	6	15	18	10	8	10	14	9	10	10	12	4	8

■ Akut Lösemi

P-67

Referans Numarası: 68

PHILADELPHIA KROMOZOM POZİTİFLİĞİ İLE NÜKS EDEN B-ALL TANILI HASTANIN TEDAVİ VE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YÖNETİMİ

Merve Özkan¹, Ali Ünal¹, Mustafa Baydar¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

2006 Yılında 5 yaşında pansitopeni ile hastanaya başvuran hasta philadelphia kromozomu negatif B-ALL tanısı almış. Hastaya 2 kür 'hoelzer protokolu' kemoterapisi verilmiş. Sonrasındaki kontrollerinde 4 yıl remisyonunda seyretmiş.

2010 Yılında testiste kitle ile testis nüksü gelişmiş. 'Rez-bfm protokolu' kemoterapisi verilmiş. Ayrıca testiste ve kraniyale radyoterapi almış.

2011 Yılında remisyonunda kabul edilerek takip edilmiş. Hastaya 2021 mart ayında kemik iliği biyopsisi yapılarak kemik iliği flow sitometrisinde %45 blast görüldü. Philadelphia kromozom pozitifliği de saptanan hastaya philadelphia pozitif nüks all tanısı konuldu.

'G-mall faz 1 ve faz 2' kemoterapileri verildi. Aynı zamanda philadelphia kromozom pozitifliği için hastanın tedavisine tirozin kinaz inhibitörü (dasatinib) eklendi. Tedavi sonrası kontrollerinde remisyonunda görülen hastaya allojenik kök hücre nakli yapılması kararı verildi.

Hastaya tam uyumlu erkek kardeşinden total beden ışınlaması-siklofosamid hazırlık rejimi ile allojenik kök hücre nakli yapıldı. Bu süreçte hastanın nötrofil ve trombosit düşüklüğü olduğu aralıkta dasatinibe ara verildi

Nakilden 13 gün sonra trombosit engraftmanı; nakilden 22 gün sonra nötrofil engraftmanı gerçekleşti.

Philadelphia kromozomu ve kimerizm kontrolü için tetkik istendi.

Anahtar kelimeler: ALL, Philadelphia, Dasatinib

■ Kök Hücre Vericisi

P-68

Referans Numarası: 85

GÖNÜLLÜ KÖK HÜCRE BAĞIŞÇILARINDA G-CSF İLİŞKİLİ DALAK RÜPTÜRÜ GELİŞME SIKLIĞI: DONÖR ARAŞTIRMA TAKIMI (DART) ÇALIŞMASI

Çem Kıs¹, Can Boğa¹, Hakan Göker², Ali Ünal³, Yener Koç⁴, Mutlu Arat⁵, Meltem Kurt⁶, Merve Aydoğan⁶, Vahap Okan⁷, Mehmet Sönmez⁸, Erdal Kurtoğlu⁹

¹Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

⁴Istanbul Medicana International Hematoloji

⁵Florence Nightingale İstanbul Hematoloji

⁶Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

⁷Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

⁸Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

⁹Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji

Giriş: Nötropeni, çeşitli maligniteler için sitotoksik kemoterapi alan hastalarda, antiviral tedavi alan HIV enfeksiyonlu hastalarda ve miyelodisplazili hastalarda ciddi bir sekeldir. G-CSF (Granülosit koloni stimülan faktör), nötrofil öncülerinin büyümesini, proliferasyonunu, farklılaşmasını ve olgunlaşmasını teşvik ederek nötropenik durumu düzeltmek için kullanılır. Daha fazla lökosit toplanmasına ek olarak, G-CSF periferik beyaz kan hücrelerinin işlevsel kapasitesini artırır. Hem otolog hem de allojenik kemik iliği nakli öncesinde periferik kan kök hücrelerini (PBSC) hareket ettirmek için sıklıkla kullanılır(1,2).

EBMT'de periferik kök hücre toplama işleminde figrastim için önerilen dozlar, ardışık 5-7 gün boyunca 10 µg/kg/gün SC'dir. 2016 yılında EMBT transplant aktivitesinde allojenik kök hücre nakillerinde sağlıklı kök hücre vericilerinden periferik kök hücre kullanımı %76,4'dür.

G-CSF genellikle güvenilir, tolaribilitesi iyi, yan etkileri düşük bir ajandır. Bundan dolayıdır ki sağlıklı kök hücre vericilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkileri halsizlik, kırgınlık, ateş, kemik, eklem ve baş ağrılarıdır. Bazen G-CSF ilişkili trombositopeni görülebilir. Ancak bunların çoğu hafif derecede olup yönetilebilir durumdadır. İnme, miyokard infarktüsü gibi ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan yan etkiler nadir olup %0.1 oranında görülür (3) Donörden toplanan kök hücrelerin hastalar için gösterilmiş yararları yanında toplama işlemleri ile ilgili erken dönemde oluşan yan etkilerin çoğunun yönetilebilir olduğu ancak G-CSF ile ilişkilendirilen splenik rüptür gibi donör güvenliğini etkileyen önemli komplikasyonların nadiren rapor edilmiştir. Bu nedenle gerçek insidans bilinmemektedir. Mobilizasyonu sırasında kullanılan G-CSF tedavisinin özellikle 4-6. günlerinde dalak boyutunu artırdığına, kesilmesinden birkaç gün sonra boyutlarının normale döndüğüne, ancak nadiren dalak rüptürüne yol açtığına dair olgu sunumları bazında bildiriler bulunmaktadır (4,5,6).

Amaç: Sağlıklı donörlerde kök hücre mobilizasyonu sırasında gelişen dalak rüptürü ile ilgili veriler kısıtlıdır. Türkiye verisi olarak bu çalışma kök hücre mobilizasyonunda nadirde olsa gelişebilen dalak rüptürü komplikasyonunun insidansını belirlemek ve yönetimini tartışmak

Materyal-Metod: Bu çalışma çok merkezli, retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya 2010-ocak ile 2020-aralık yılları arasında akraba ve akraba dışı sağlıklı 18 yaş üstü donörler alınmıştır. Pediarik yaş grubu (17 yaş ve altı) altı olanlar, kayıt bilgileri eksik olan ve doğruluğu teyit edilemeyen hastalar çalışmadan dışlanacaktır. Çalışmada G-CSF ile ilişkili dalak rüptürü sıklığının belirlenmesi planlanmıştır. Donör kayıtlarının dosya yada elektronik ortamda tutulmuş olmasına ve bunların veri denetleme grubu tarafından kontrol edildikten sonra çalışma verisi olarak alınmasına dikkat edilmiştir.

Bulgular-Tartışma: Çalışmamızda 3695 sağlıklı donör arasında 2 vakada dalak rüptürü gelişmiştir. 1 olgu ölümcül, 1 olgu splenektomi sonrası hayatına devam etmektedir. G-CSF kullanımına bağlı spontan dalak rüptürü gelişen ekstramedüller myelopoez ve parankimal konjesyona bağlıdır. Literatürlerde sağlıklı donörlerde PBSC sırasında gelişen dalak rüptürleri splenektomi ile çoğu başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Olgularımızda G-CSF uygulamasının 4. ve 6.günlerde dalak rüptürü gelişmiş (Tablo-1) ve literatürde görülen olgularla uyumludur. Literatürlerde sağlıklı donörlerde G-CSF uygulaması sırasında dalak rüptürü olan 6 olgu bildirilmiştir (6-7). Literatürlerde sağlıklı kök hücre donörlerinde dalak rüptürü oldukça nadir görülmekte olup gerçek kaba oran bilinmemekle birlikte 1/5000-1/10000 arasında varsayılmaktadır. Bizim kaba oranımız 1/1847'dir.

Sonuç: Türkiye verisi olarak bu çalışma kök hücre mobilizasyonunda nadirde olsa gelişebilen dalak rüptürü komplikasyonunun insidansını belirlemek literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: G-CSF, dalak rüptürü

Kaynaklar

- 1- A.M. MacConnachie. Colony stimulating factors: G-CSFs –Filgrastim (Neupogen) andLenograstim (Granocyte). Intensiveand Critical CareNursing 1998; 14:49-50
- 2- Jan C.C. Borletts, et al. Effect of escalating doses of recombinant human granulocyte-stimulatingfactor (Filgrastim) on circulatingneutophils inhealthysubjects. ClinicalTherapeutics 1998; 20(4):722-736.
- 3-N.M.Nuamah, H.Goker, Y.A.Kilic, H.Dagmoura, A.CakmakSpontaneous splenicrupture in a healthyallogeneicdonor of peripheral-bloodstemcellfollowingtheadministration of granulocytecolony-stimulatingfactor (G-CSF). A casereportandreview of the literatureHaematologica, 91 (2006), p. ECR08
- 4- Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/ GM-CSF administration for stem cell transplantation and review of the literature. Veerappan R, Morrison M, Williams S, VariakojisD.BoneMarrowTransplant. 2007 Aug;40(4):361-4.
- 5- David Stroncek, Thomas Shawker, Dean Follmann, Susan F.Leitman. G-CSF-induced spleen size changes in peripheral blood progenitor cell donors. TransfusionVol 43, May 2003;609-13.
- 6- F. Falzetti, F. Aversa, O. Minelli, A. Tabilio Spontaneousrupture of spleen during peripheral bloodstem-cellmobilization in a healthydonorLancet, 353 (1999), p. 555.
- 7- Becker PS, et al: Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): occurrence in an allogeneic donor of peripheral blood stem cells. Biol Blood Marrow Transplant 1997;3:45-49.

yaş	G-CSF dozu	dalak rüptürü zamanı	dalak boyutu	tedavi	donör durumu
34/E	20mcg/kg/gün	6. gün	(480gr) 140x120x50 mm	splenektomi	sağ
40/K	10mcg/kg/gün	4. gün	160x60mm	medikal	mortal

■ Kök Hücre Kaynağı

P-69

Referans Numarası: 14

GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU SONRASI HLA DOKU GRUBU DEĞİŞİR Mİ?

Mustafa Baydar¹, Yavuz Köker², Hanife Oğuz³, Kemal Fidan¹, Ali Ünal¹

¹Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi İmmünoloji Bilim Dalı

³Erciyes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Nötrofiller, bağışıklık sisteminin temel bir bileşenidir ve çok çeşitli patojenlere karşı ilk savunma hattıdır. Ortalama olarak sayıca yaklaşık 4,5 ×10⁹/L'dir [1]. Nötrofillerin infüzyon ile dolaşımında 6-8 saatlik kısa bir yarı ömre sahip olduğuna yaygın olarak inanılır, ancak bu süre tartışmalıdır ve 5 güne kadar da uzun olabilir [2]. 1960'larda ve 70'lerde yapılan çalışmalar, çeşitli kaynaklardan yapılan granülosit transfüzyonlarının (GTX), ağır nötroopenik lösemi hastalarında bakteriyemiye temizlediğini ve ateşi azalttığını göstermiştir [3]. Granülosit transfüzyonunun nötroopenik hastalarda enfeksiyon ilişkili mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir[4]. Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHKT) için potansiyel donörlerin taranması, aile üyelerinin insan lökosit antijenlerinin (HLA) eşleşme durumunun titiz bir değerlendirilmesini ve uygun ilişkili donörlerin tanımlanmasını içerir.

Amaç: Verilen indüksiyon kemoterapisi nedeni ile nötroopenik dönemde olan Akut Myeloblastik Lösemi (AML) tanılı hastalara, nötroopenik dönemde verilen GTX ile hastanın HLA doku tipinde hatalı değişim tesbit ettik.

Vaka 1: 26 Yaşında bayan hasta Akut Myeloblastik Lösemi (AML) tanısı ile hastaneye yatırıldı. Hastanın HLA doku grubuna bakıldı. ARA-C 100 mg/m²/gün (toplama: 148 mg) 1-7 günler arasında ve Daunorubisin 45 mg/m²/gün (toplama:66 mg) 1-3 gün kemoterapisi verildi. Tedavinin 14.gününde yapılan kemik iliği incelemesinde flowsitometride %70 oranında myeloblast tesbit edildi. Hasta refrakter kabul edilerek 2. seri tedavi olarak Gemtuzumab 3 mg/m²/gün (toplama 4.7 mg) 1 gün + Fludarabin 30 mg/m²/gün (toplama: 43,5 mg) 1-5 gün + ARA-C 2 gr/m²/gün (toplama: 29 gr) 1-5 gün+ GCSF 5 mcg/kg 1.günden itibaren verildi. Bu tedavinin 8. gününde nötroopenik ateşinin olması ve derin nötropenide olması üzerine hastaya GTX verildi. GTX'dan 2 saat sonra hastadan tekrar HLA doku grubu çalışıldı. İkinci kez çalışılan HLA doku grubunun ilk çalışılan, hastaya ait HLA doku grubundan tamamen farklı olduğu tesbit edildi.

Vaka 2: 32 Yaşında erkek hasta periferik kandan gönderilen Flowsitometrik incelemede %94 oranında AML ile uyumlu myeloid blastlar tesbit edilerek hastaya AML tanısı kondu. Hastanın HLA doku grubuna bakıldı. AML tanısı ile ARA-C 100 mg/m²/gün (toplama: 200 mg) 1-7 günler arasında ve Daunorubisin 45 mg/m²/gün (toplama:90 mg) 1-3 gün kemoterapisi verildi. Tedavinin 22. günün de lökositleri normale gelen hastaya yapılan kemik iliğinde remisyonunda olduğu görüldü. Ardından 1. Yüksek doz ARA-C toplam 15 gr (1,3,ve 5. Günlerde) ve sonrasında 2. Kez yüksek doz ARA-C toplam 15 gr (1,3, ve 5. Günlerde) verildi. 2. Kez verilen yüksek doz ARA-C sonrası 11.günde derin nötropeniye giren hastaya GTX verildi. GTX sonrası 2. saat te yeniden HLA doku grubu kontrolü için kan alındı. Bakılan HLA doku tiplemesinde tedavi öncesi tesbit edilen HLA doku grubu ile uyum yoktu.

Tartışma: Hemopoetik kök hücre transplantasyonunda donör seçiminde ana kriter HLA uyumluluğudur. HLA doku grubu tayininde sıklıkla periferik kan kullanılmaktadır. Periferik kanda yeterli DNA elde edilemeyecek kadar düşük seviyede lökosit sayısı varsa bukkal mukozadan yapılacak olan smear testide HLA doku grubu tayininde kullanılabilir. Uygulanan kemoterapiye bağlı, derin lökopeniye giren hastalarımıza GTX uygulanması sonrasında periferik kandan HLA doku tipinin, verdiğimiz bu

yabancı DNA içeren hücrelerle değişip değişmediğini kontrol ettik. GTX sonrası 2. saatte aldığımız kan örneği ile bunun değişebildiğini tesbit ettik. Nötrofillerin infüzyon ile ömrü yaklaşık 6-8 saat olarak kabul edilir. Ancak 24 saate kadar da uzun olabileceği düşünülür. Sonuç olarak GTX verilen derin nötropenik hastalarda periferik kandan HLA doku tiplmesi DNA içeren hücresel transfüzyonlardan 24 saat sonra yapılmalıdır. Bu dönemde mutlaka doku tiplmesi bakılacaksa periferik kan dışında bukkal mukoza gibi bölgelerden örnekleme tercih edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Granülosit transfüzyonu, nötropeni

Kaynaklar

- 1- Von Vietinghoffs , Ley K . Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. J Immunol 2008;181:5183-8 .
- 2- Pillay J , den Braber I , Vriskoop N . In vivo labeling with 2H2O reveals a human neutrophil lifespan of 5. 4 days. Blood 2010;116:625-7 .
- 3- Freireich EJ . Leukocyte transfusion and the development of the continuous-flow blood cell separator. Transfus Med Rev 2011;4:344-50 .
- 4- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, et al; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Bone Marrow Transplant. 2018 Sep; 53(9): 1139-48.

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-70

Referans Numarası: 69

OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNA BAĞLI NADİR GÖRÜLEN BİR KOMPLİKASYON : DİFFÜZ ALVEOLAR HEMOROJİ

Cem Selim¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçiler¹, Ali Zahit Bolaman¹, İrfan Yavaşoğlu¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Pulmoner komplikasyonlar hematopoietik kök hücre transplantasyonundan (HKHT) sonra sık görülür ve önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır (1). HKHT sonrası diffüz alveolar hemoraji(DAH), pulmoner görüntüleme yaygın bilateral infiltratlar ve bronkoalveolar lavajda ilerleyici hemoraji ile karakterize akut solunum yetmezliği sendromudur (2). DAH'ın HKHT alıcılarının %2 ila %14'ünde meydana geldiğine ve %80'den fazla mortalite ile ilişkilidir. Öksürük ve dispne DAH için spesifik değildir ve hemoptizi hastaların az bir kısmında görülür (3). Radyografik bulgular genellikle santral veya alt lobda belirgin olarak yaygın interstisyel ve alveolar infiltratları gösterir (4). Allojenik HKHT, miyeloablatif rejimler, şiddetli graft vs host hastalığı (GVHD) ve ileri yaş, DAH gelişme riskini artırmaktadır (3). Biz de farklı olarak olog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) sonrası DAH gelişen bir hastayı sunuyoruz.

Olgu Sunumu: Halsizlik şikayeti ile başvuran 52 yaşındaki erkek hastanın yapılan tetkiklerinde hemoglobin: 6,5 g/dl, lökosit: 3860 / μ l, nötrofil: 1730/ μ l trombosit: 72000/ μ l olarak saptandı. Hastanın ek hastalığı yoktur ve 39 paket yıl sigara kullanım öyküsü mevcuttur. Fizik muayenede servikal, submandibular, sağ supraklaviküler, bilateral axillar, bilateral inguinal bölgelerde çok sayıda mobil, ağrısız, çapları 0,5 ile 1,5 cm arasında lenfadenopati saptandı. Hastaya yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsi sonucu mantle hücreli lenfoma tanısı konuldu. Hastaya ardışık R-CHOP, R-DHAP tedavisi verildi. Ardışık kemoterapi sonrası remisyona giren hastaya BEAM protokolü ile OKİT yapıldı. OKİT sonrası sitopenisi devam ederken hastada 10.günden itibaren ateşi olmadan hipotansiyon gelişti. Hastaya ampirik olarak vankomisin, meropenem ve trimetoprim-sulfametoksazol tedavisi başlandı. Hastanın kan kültüründe daha önce başlanan antibiyoterapiye duyarlı *Escherichia coli* üredi. Saturasyon değeri %60'a gerileyen hastaya çekilen PA akciğer grafisi sonucu (Resim 1) diffüz alveolar hemoraji tanısı konuldu. Hastaya göğüs hastalıklarının önerisi ile non invaziv mekanik ventilasyon başlandı fakat hastadan devamlı yoğun hemorajik sıvı aspirasyonu edildiği için ve hastanın saturasyon değeri yükselmediği için hasta entübe edildi. Hastaya 80 mg/gün dozundan prednol tedavisi ve ivig tedavisi verildi. Hipotansiyon nedeni ile hastaya noradrenalin ve dopamin tedavisi başlandı. Pansitopenisi devam eden hastanın INR: 1.90, protrombin zamanı 22.4 saniye, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 39.1 saniye olarak saptandı. Entübasyon tüpünden devamlı kanlı aspirat gelen hastaya eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, aferez trombosit

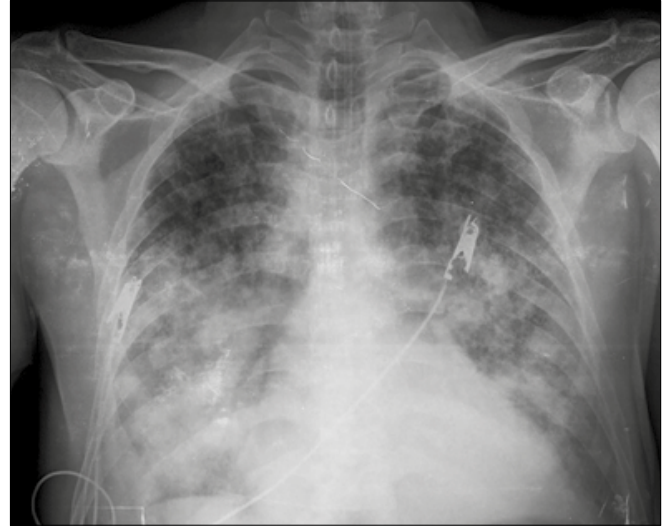
süspansiyonu ve sıvı açığı hesaplanarak intravenöz sıvı replasman edildi. Tedavi sonrası tansiyon değeri ve oksijen saturasyonu yükselmeyen hasta eksitus oldu.

Tartışma: DAH tedavisi zor, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. DAH, hematopoietik kök hücre transplantasyonundan sonra görülen pulmoner komplikasyonların önemli bir nedenidir. Özellikle allojenik HKHT sonrası DAH görülme riski artmaktadır. Fakat yapılan son çalışmalarda olog HKHT sonrası DAH gelişebildiği gösterilmiştir (5). Ağır sigara kullanımı olan ve olog HKHT tedavisi alan hastalarda meydana gelen pulmoner komplikasyonlarda DAH akılda tutulması gereken bir tablodur.

Anahtar kelimeler: 1. Olog kök hücre nakli 2. Diffüz alveolar hemoraji

Kaynaklar

1. Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, Huet Y, Vernant JP. Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation. A study of 130 consecutive transplanted patients. Cancer. 1986;58(5):1047-1054.
2. De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(1):157-163.
3. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar haemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12(10):1038-1046.
4. Witte RJ, Gurney JW, Robbins RA, et al. Diffuse pulmonary alveolar haemorrhage after bone marrow transplantation: radiographic findings in 39 patients. AJR Am J Roentgenol. 1991;157(3):461-464.
5. Zhang, Z.; Wang, C.; Peters, S.G.; Hogan, W.J.; Hashmi, S.K.; Litzow, M.R.; Patnaik, M.S.; Niven, A.S.; Yadav, H. Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes of Diffuse Alveolar Hemorrhage After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Chest 2021, 159, 2325-2333.



Resim 1. PA akciğer grafisi

Hematopoietik Kök Hücreler

P-71

Referans Numarası: 86

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HODGKİN LENFOMA HASTALARININ YAŞAM SÜRESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Ezel Elgün¹, Vildan Özkocaman², Fahir Özkalemkaş², İbrahim Ethem Pınar², Tuba Ersal²

¹Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kemik İliği Nakil Ünitesi

Giriş ve Amaç: Olog kök hücre nakli (OHKHN); hastaların kendi hematopoietik kök hücrelerinin infüzyonu ile hastalık kontrolünü sağlama, yaşam kalitesini iyileştirme ve semptomları hafifletmeyi amaçlamaktadır. Relaps/refrakter Hodgkin Lenfoma (HL) hastalarında kurtarma tedavisinin başarısız olması durumunda nüks ya da komplikasyonlar nedeniyle yaklaşık %50'si eks olabilir. Ancak kurtarma tedavisine kemosenitif olan hastalara OHKHN uygulanması standart bir tedavidir. Kurtarma tedavisi ile tümör

yükü azalan genç ve uygun hastalara uygulanan OHKHN sonuçlarının iyi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada merkezimizdeki OHKHN uygulanan relaps/refrakter HL hastaların nakil öncesi, nakil ve sonrası dönem risk faktörlerinin progresyonsuz (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Ocak 2009 ile Aralık 2021 tarihleri arasında 18 yaşından büyük OHKHN uygulanan relaps/refrakter HL tanılı merkezimizde takip edilen 45 hasta çalışmaya dahil edildi. OHKHN'den herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre OS; OHKHN'den herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre PFS olarak tanımlandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. PFS ve OS belirlenmesi için Kaplan-Meier analizi yapılmıştır. Sağkalım sürelerine etki eden risk faktörlerini belirlemek için Cox regresyon analizi kullanılmıştır.

Bulgular: 45 hastanın %56'sı kadındır. Medyan tanı yaşı 28 (14-62)'dir. Hastaların primer rejim sonrasında %40'ı refrakter, %60'ı remisyonunda saptandı. Remisyonundaki hastaların %67'sinde 12 aydan sonra relaps gelişti. Kurtarma rejimi sonrasında %76'sı refrakter, %24'ü remisyonunda saptandı. Hastaların medyan nakil yaşı 32 (20-62)'dir. OHKHN sonrasında hastaların %44 remisyon, %56 relaps gelişti. Nakil sonrası relaps gelişen hastaların %28'i remisyonunda, %28'i refrakter olup yaşayorken %44'ü eks oldu. Eks olan hastaların %91'i lenfoma nedeni, %9'u lenfoma dışı nedenlerden kaybedildi. Takibimizde ilk 3 aya kadar 6, 1 yıla kadar 1,3 yıla kadar 3, 5 yıla kadar 1 hasta eks; ilk 3 aya kadar 7, 1 yıla kadar 8, 3 yıla kadar 9, 5 yıla kadar 1 hasta nüks oldu. OHKHN sonrasında ortalama OS 100 (±10,9) ay; PFS 63 (±10) aydır. OHKHN sonrası eks olan hastaların medyan sağkalımı 15 (±6,3); nüksedenlerin ise 26 (±6,8) aydır. OHKHN'in genel ve progresyonsuz sağkalım oranları Tablo-1' de verilmiştir.

Tanı anında lökosit sayısının yüksek olması PFS'de anlamlı saptandı (p=0.013). Tanı anında lenfosit sayısının yüksek olması OS'de anlamlı saptandı (p=0.032). Kurtarma tedavisi öncesinde nötrofil sayısının yüksek olması PFS'de anlamlı saptandı (p=0.046). Febril nötrojeni tedavisinde antifungal kullanımının OS ve PFS'de anlamlı saptandı (p=0.003). OHKHN'nin 15. gününde nötrofil sayısının yüksek olması OS (p=0.031) ve PFS'de (p=0.023) anlamlı saptandı.

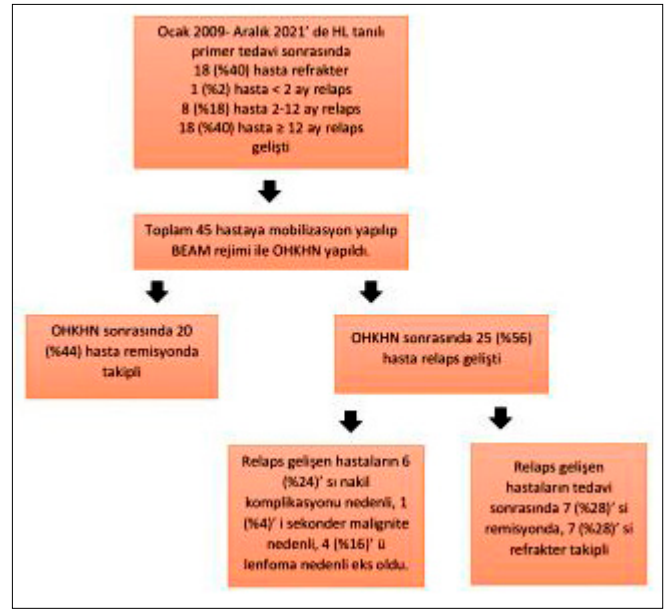
Nötrofil engraftmanında bir birimlik artışında relaps riskinin %30 düzeyinde azaldığı saptandı (p=0.003). OHKHN'nin 15. gününde hemoglobin düzeyinin bir birimlik artması relaps riskini azalttığı saptandı. Çok değişkenli analizde OS üzerinde anlamlı olan herhangi bir prognostik faktör saptanmadı.

Sonuç: Literatürde OHKHN sonuçlarına etki eden klinik ve laboratuvar birçok faktör üzerinde çalışma bulunmaktadır. Tedaviye refrakter yanıt, relaps süresinin kısa olması, B semptomu, ektranodal tutulum, rejim sayısının artması, bulky kitle olması, LDH ve sedimentasyon yüksekliği çalışmalarındaki anlamlı olan risk faktörleridir. Çalışmamızda da OHKHN sağkalımını etkileyen birkaç prognostik faktörü saptayabildik. Farklı olarak daha çok periferik kan ürünleri ile anlamlı sonuçlar değerlendirildi. Yine de daha anlamlı sonuçlar için çalışmaların örneklem grubunun genişletilmesi ve takip süresinin uzatılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Hodgkin Lenfoma, Sağkalım

Kaynaklar

- Roerden M, Sötker M, Kanz L et al. Outcome after autologous stem cell transplantation in primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma—a long-term follow-up single-center experience. *Annals of Hematology*. 2020;99(2):265–76.
- Kahn S, Flowers C, Xu Z, Esiasvili N. Does the addition of involved field radiotherapy to high-dose chemotherapy and stem cell transplantation improve outcomes for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma? *International journal of radiation oncology biology physics*. 2011;81(1):175–80.
- Wali R, Saeed H, Patrus N, Javed S, Khan SJ. Outcomes of refractory and relapsed Hodgkin lymphoma with autologous stem-cell transplantation: A single-institution experience. *Journal of Global Oncology*. 2019;2019(5):1–6.
- Stamatoullas A, Brice P, Gueye MS, Mareschal S, Chevallier P, Bouabdallah R, et al. Autologous stem cell transplantation for patients aged 60 years or older with refractory or relapsed classical Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(7):928–32.



Şekil 1. Hastaların tedavi ve sonuçlarının akış şeması

Hastaların özellikleri (n=45)	Risk altındaki hasta sayısı (%)	PFS için p-değeri	OS için p-değeri
İleri evre [no. (%)]	25 (56)	0.847	0.888
Histolojik tanı [no. (%)]		0.527	0.161
NSHL			
Nihs-Sellüler Tip	33 (73)		
Lenfositik Zengin	8 (18)		
NLPHL	3 (7)		
	1 (2)		
Kadın [no. (%)]	25 (56)	0.830	0.602
Tanı yaşı < 40 yıl [no. (%)]	36 (80)	0.343	0.097
Komorbidite [no. (%)]	6 (13)	0.563	0.867
B semptomu [no. (%)]	29 (64)	0.889	0.939
Ektranodal Tutulum [no. (%)]	33 (73)	0.579	0.559
Bulky Kitle [no. (%)]	6 (13)	0.103	0.763
Kemik İliği Tutulumu [no. (%)]	5 (11)	0.513	0.770
Primer Tekli Rejimi [no. (%)]	42 (93)	0.070	0.617
Relaps Süresi ≥ 12 ay [no. (%)]	25 (56)	0.117	0.972
Kurtarma Tekli Rejimi [no. (%)]	17 (38)	0.192	0.393
Mobilizasyon rejimi		0.078	0.292
G-CSF	7 (16)		
ETOPOSİD + G-CSF	16 (35)		
DHAP + G-CSF	17 (38)		
Plerixafor + G-CSF	3 (7)		
IGEV + G-CSF	2 (4)		
İmmünoterapi uygulanması [no. (%)]	19 (42)	0.134	0.927
Nakil Yaşı < 40 yıl [no. (%)]	33 (73)	0.802	0.131
Nakil Rejimi- BEAM [no. (%)]	45 (100)	-	-
CD 34 Ürün Sayısı/Medyan	5,6x10 ⁶ /kg (3.01-63.86)	0.383	0.430
Tanıda Lökosit ≥ 4500 10⁹ /L [no. (%)]	3 (7)	0.013	0.662
Tanıda Lenfosit ≥ 1300 10⁹ /L [no. (%)]	31 (69)	0.321	0.832
Kurtarma Tedavisinde Nötrofil ≥ 2000 [no. (%)]	40 (89)	0.046	0.880
OHKHN 15. gününde Nötrofil ≥ 2000 [no. (%)]	23 (51)	0.023	0.881
FEN Tedavisi-Antifungal [no. (%)]	8 (18)	0.003	0.003

Şekil 2. Hastaların demografik özellikleri

Süre	Genel sağkalım (OS)	Progresyonsuz sağkalım (PFS)
3 ay	%87	%84
1 yıl	%84	%67
3 yıl	%75	%43
5 yıl	%64	%39

Tablo 1. Genel ve progresyonsuz sağkalım oranları

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-72

Referans Numarası: 90

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA GELİŞEN TROMBOSİT ALLOİMMÜNİZASYONUN ZORLU TEDAVİSİFunda Tekkesin¹, Begüm Şirin Koç¹, Selime Aydoğdu¹, Büşra Kara Yiğit¹, Aslı Akdeniz¹, Suar Çakı Kılıç¹¹Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi

Giriş: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), beta-talasemi majör hastaları için küratif bir tedavi şeklidir. Özellikle iyi risk grubunda olan hastalarda transplant başarısı %90'ın üzerindedir. HKHN yapılan hastalardan yaşanan sorunlardan biri de alloimmünizasyondur. Özellikle nakil öncesinde çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda alloimmünizasyon gelişme riski yüksektir. Bazı hastalarda nakil sonrasında trombosit transfüzyonu sonrasında yeterli yükselme sağlanamayabilir. Kanama riski nedeniyle nakil hastalarında bu durum ciddi sorunlara yol açabilir. Bu sunumda babasından HKHN yapılan alloimmünizasyon nedeni ile uzun süre trombositopeni devam eden hastamızın tedavi sürecinden bahsedilmmiştir.

Vaka Sunumu: Beta talasemi Majör tanısı ile izlenen, 17 yaş 5 aylık kız hasta, HLA 10/10 tam uyumlu babasından allojenenik kök hücre nakli yapılmak üzere kliniğimize kabul edildi. Hasta 5 yıl önce ülkemize göç etmiş olup tanıdan önceki tüm transfüzyonlarını başka bir ülkede almıştır. Yatış öncesinde back-up kemik iliği saklanan hastanın hazırlama rejiminde ATG(10 mg/kg/gün,-13,-12,-11), siklofosamid (40 mg/kg/gün, -10,-9,-8), mesna (60 mg/kg/gün, -10,-9,-8,-7), fludarabin (30 mg/m²/gün,-7,-6,-5,-4,-3), treosulfan (14 g/m², -6,-5,-4), thiotepa (2x5 mg/kg,-2) immünsupresif olarak da siklosporin ve metotreksat kullanıldı. Transplant öncesinde -1. günde intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi verildi. Profilaksi amacı ile flukonazol ve asiklovir kullanıldı. Hastanın babası morbid obez olduğu için kemik iliği yerine perifer kaynaklı kök hücre (PKH) kullanılmasına karar verildi. PKH ürünü MNC: 3,4x10⁷/kg, CD34: 8x10⁶/kg olarak toplandı. Nakil sonrası +1. günde nötropenik ateş gelişmesi üzerine antibiyotik tedavisi başlandı. +4. Günden itibaren trombosit refrakterliği gelişmesi ve direk coombs pozitifliği olması nedeni ile hastaya toplam 4 kez IVIG tedavisi; 3 kez 1 gr/gün olacak şekilde 4 günlük pulse steroid tedavisi verildi. +31. Günde pansitopeni gelişen hastada hemofagositoz düşünülmesi üzerine deksametazon tedavisi toplam 10 gün boyunca verildi. +35. günde eltrombopag 50 mg/gün başlanarak, takiplerinde 100mg/güne tedrici olarak çıkıldı. Hastanın cilt GVHD bulgularının gelişmesi ve trombosit refrakterliğinin de devam etmesi üzerine deltakortil tedavisi 2 mg/kg/gün olacak şekilde verildi. İzleminde trombosit transfüzyonu ihtiyacı kalmaması üzerine +90. günde prednol ve eltrombopag kullanmak üzere taburcu edildi. Hastanın izleminde ağır ağız içi ve dişeti kanamaları, epistaksis, menoraji, hemorajik sistit bulguları, intrakranial mikrohemorajileri oluştu. Posterior reversibl ensefalopati (PRES) nedeniyle yoğun bakımda takip edildi. Vitroz hemoraji nedeniyle görme kaybı gelişti. Hastanın takiplerinde, Göz Bölümü, Periodontoloji, Çene Cerrahisi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi departmanlarının önerileri ve takipleri ile hemorajilerin kontrolü için lokal (adrenalin, transamin, fibrin örtü, bonewax vb) ve intravenöz (K vitamini, taze donmuş plazma, transamin, eritrosit ve trombosit süspanسیونları, faktör 7 vb) destek tedaviler uygulandı. Hastaya kök hücre nakil ünitesindeki izlemi boyunca toplam 145 ünite aferez trombosit, 36 ünite eritrosit süspanسیونu, 33 ünite TDP uygulandı. Hastanın nakil sonrası 6. ayda olup trombosit ihtiyacı olmadan, tam kimerik izlemi izlenmektedir.

Sonuç: HKHN, β-talasemi majör hastalarında küratif bir tedavi seçeneği olmakla birlikte anti-trombosit antikorların oluşması sonucunda tedavi sürecinde alloimmünizasyon ortaya çıkabilir. Tedavide ABO ve HLA uygun aferez trombosit transfüzyonları, antifibrinolitik ajanlar, IVIG, plazmaferez, rituximab, steroid kullanılabilir. Alloimmünizasyonun önlenmesinde ABO uygun kan ürünleri kullanılması ve kan ürünlerinin kullanılmadan önce lökoredüksiyonu önemlidir. HKHN sırasında ve sonrasında alloimmünizasyon gibi ciddi komplikasyonların ortaya çıkabileceği ve tedavi sürecinin çok daha zorlu hale gelebileceği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: hematopoetik kök hücre nakli, talasemi, alloimmünizasyon

■ Hücre Terapisi / Hücre Tedavisi

P-73

Referans Numarası: 92

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE UYGULAMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİBaşak Bostankolu Değirmenci¹, Emine Merve Savaş¹, Ayşe Asena Dikyar¹, Zeynep Arzu Yeğin¹, Zübeyde Nur Özkurt¹¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bölümü

Amaç: Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) birçok malign ve benign hematolojik hastalıkta küratif bir tedavi seçeneğidir. Kemik iliğinde hematopoetik hücreler dışında mikroçevrenin temel elemanı olarak mezenkimal kök hücreler (MKH) ve bu hücrelerden oluşan adiposit, osteosit, kondrosit, endotel hücreleri gibi bağ doku elemanları bulunmaktadır (1,2). Mezenkimal kök hücreler GvHH tedavisinde kullanıldığı gibi GvHH'ndan korunmak ve engraftman sürecini desteklemek için de kullanılmaktadır (3,4). Bu vaka serisinde, graft rejeksiyonu için yüksek riskli, AKHN sırasında mezenkimal kök hücre ko-infüzyonu uygulanan hastalarda engraftman ve graft versus host hastalığı sonuçları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2018-Ekim 2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Kök Hücre Nakil Ünitesinde AKHN sırasında mezenkimal kök hücre tedavisi uygulanan toplam 8 hasta değerlendirildi. Dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Allojeneik kök hücre nakli sırasında 1 hastada naklin -1. ve +7. gününde, 1 hastada 0. ve +14. günde, 6 hastada 0. ve +7. gününde MKH tedavisi uygulandı. Her uygulamada 1x10⁶/kg MKH infüzyonu yapıldı. Yedi hastada ortalama 17. günde nötrofil engraftmanı elde edildi. Altı hastada ortalama 27. günde trombosit engraftmanı sağlandı. Birinci ay kimerizm değerlendirmesinde 6 hastanın %100, 1 hastanın %99, 1 hastanın %93 kimerik olduğu görüldü. Kimerizmi %93 olan hastanın 3. ve 6. ay değerlendirmesinde %100'e yükseldiği görüldü. Önceki AKHN'nde graft rejeksiyonu ve mikst kimerizm gelişen 3 hastada MKH co-infüzyonu ile yapılan AKHN sonrası engraftman sağlandığı görüldü. Sekiz hastanın 3'ünde akut graft versus host hastalığı gelişti. Değerlendirilebilen 5 hastanın 2'sinde kronik graft versus host hastalığı saptandı. Hasta ve nakil özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma: Allojeneik kök hücre naklinde MKH uygulaması ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında farklı sonuçlar mevcuttur. Teorik olarak GvHH ve engraftman üzerine olumlu etkisinin olmasını beklediğimiz bu uygulamanın, 2016 yılında yayınlanan 309 hastalı bir meta-analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık sağlamadığı görülmüştür (5). 2021 yılında yayınlanan 728 hastalı başka bir meta-analizde ise engraftman süresinin kısaldığı ve kronik GvHH riskinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (1). Ciddi aplastik anemi tanısıyla nakil yapılan diğer bir çalışmada da 103 tam uyumlu kardeş nakil ve MKH uygulaması ile yapılan 91 haploidentik nakil sonuçları karşılaştırılmıştır. Akut ve kronik GvHH riskinin haploidentik (+MKH) nakilde daha fazla olduğu görülmekle birlikte, engraftman açısından benzer sonuçlar alındığı saptanmıştır (6). 2019 yılında yapılan 11 hastalı tek merkezli bir çalışmada primer myelofibrozisli hastalarda MKH infüzyonu ile AKHN'nin efektif bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (7). Bizim çalışmamızda 8 hastanın 7'sinde ortalama 17. günde (12-24) nötrofil engraftmanı sağlanmıştır. Nötrofil engraftmanı gerçekleşmeyen 1. Hastanın nakil sırası ve sonrasında ciddi enfeksiyöz komplikasyonları gelişmiş olup erken dönemde kaybedilmiştir. Değerlendirilebilen 5 hastanın sadece 2'sinde sınırlı kronik GvHH geliştiği görülmüştür.

Sonuç: Sınırlı sayıda vaka ile yapılan geriye dönük bu ön değerlendirilmede, AKHN sırasında uygulanan mezenkimal kök hücre tedavisinin graft rejeksiyonu için yüksek riskli hastalarda engraftman üzerine olumlu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. MKH ko-infüzyonunun engraftmana ve GvHH'a etkilerinin prospektif ve randomize çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Allojeneik kök hücre nakli, mezenkimal kök hücre, engraftman, GvHH

Kaynaklar

1. Li, Teng, et al. "Efficacy and safety of mesenchymal stem cells co-infusion in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis." Stem cell research & therapy 12.1 (2021): 1-22.

- Crippa, Stefania, and Maria Ester Bernardo. "Mesenchymal stromal cells: role in the BM niche and in the support of hematopoietic stem cell transplantation." *Hemisphere* 2.6 (2018).
- Burnham, Andre J., Lisa P. Daley-Bauer, and Edwin M. Horwitz. "Mesenchymal stromal cells in hematopoietic cell transplantation." *Blood Advances* 4.22 (2020): 5877-5887.
- Liu, Zenghui, et al. "Co-transplantation of mesenchymal stem cells makes haploidentical HSCT a potential comparable therapy with matched sibling donor HSCT for patients with severe aplastic anemia." *Therapeutic Advances in Hematology* 11 (2020): 2040620720965411.
- Kallekleiv, Merete, et al. "Co-transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis." *Cytotherapy* 18.2 (2016): 172-185.
- Liu, Zenghui, et al. "Co-transplantation of mesenchymal stem cells makes haploidentical HSCT a potential comparable therapy with matched sibling donor HSCT for patients with severe aplastic anemia." *Therapeutic Advances in Hematology* 11 (2020): 2040620720965411.
- Wang, Qingyuan, et al. "Allogeneic Stem Cell Transplantation Combined with Mesenchymal Stem Cells Transfusion in Primary Myelofibrosis-a Single-Center Retrospective Study." *Blood* 134 (2019): 2054. (Sıgmadığı için buraya ekledim)

Tablo 1. Hasta ve nakil özellikleri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 7	Hasta 8
Yaş (yıl)	38	25	20	43	33	64	59	55
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kadın	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Tanı	Aplastik Anemi	Pre-B ALL	β-Talasemi Major	PMF	Kronik nötrofilik lösemi	Post-polisitemik Myelofibrozis	PMF	Fibrotik MDS
Nakil öncesi hastalık durumu	İmmünesupresif tedaviye yanıtız	Tam yanıt(IV)	-	Tam yanıt(I)	İlerleyici hastalık	İlerleyici hastalık	Dirençli hastalık	Dirençli hastalık
Nakil/rejeksiyon öyküsü	-	Mikst kimerizm 3. AKHN	-	-	Primer rejeksiyon 2. AKHN	-	-	Primer rejeksiyon 2. AKHN
Nakil öncesi HCT-CI	1	0	5	2	1	1	4	1
Nakil öncesi EBMT skoru	6	5	0	3	5	2	4	6
Donör durumu	HLA 9/10 uyumlu akraba dışı	Haploidentik	HLA tam uyumlu kardeş	Haploidentik	Haploidentik	HLA tam uyumlu kardeş	Haploidentik	HLA tam uyumlu kardeş
Hazırlama rejimi	Azaltılmış yoğunlukta	Azaltılmış yoğunlukta	Azaltılmış yoğunlukta	Azaltılmış yoğunlukta	Azaltılmış yoğunlukta	Azaltılmış yoğunlukta	Azaltılmış yoğunlukta	Azaltılmış yoğunlukta
GvHH profilaksisi	Csa, Mtx, ATG, PT-Cy	Csa, MMF, PT-Cy	Csa, Mtx, ATG	Csa, MMF, PT-Cy	Csa, MMF, PT-Cy	Csa, MMF, PT-Cy	Csa, MMF, PT-Cy	Csa, MMF, ATG
İzlem süresi (gün)	38	40	980	398	97	362	441	147
Mortalite	Nakil ilişkili	Nakil ilişkili	Yok	Yok	Hastalık ilişkili	Yok	Yok	Hastalık ilişkili

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-74 Referans Numarası: 94

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI: İKİ OLGU SUNUMU

Yaşa Gül Mutlu¹, Berrin Balık Aydın¹, Elif Melek¹, Sevil Sadri¹, Hüseyin Saffet Beköz¹, Leyla Gül Kaynar¹, Ömür Gökmen Sevidik¹

¹Istanbul Medipol Üniversitesi

Akut graft versus host hastalığı (GvHH) Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli sonrası sık görülen, başlıca cilt, karaciğer ve bağırsakları etkileyen bir komplikasyondur. Ototolog nakil sonrası histolojik olarak allojenik GvHH'den ayrılmayan otolog GvHH benzeri sendrom tanımlanmıştır. Allojenik nakil sonrası akut GvHH görülme sıklığı %30-80 arasında değişirken, otolog GvHH oranı %5-10 arasında bildirilmektedir. Bu bildiride kliniğimizde otolog kök hücre nakli sonrası gelişen 2 GvHH olgusu paylaşılacaktır.

Olgu1: Multipl Myelom sebebi ile takip edilen ve 4 kür Siklofosamid+VRD sonrası otolog kök hücre nakli yapılan hasta +33. günde başlayan günde 10 defayı bulan yeşil renkli ishal ve ateş şikayeti ile başvurdu. Hastanın ishal etyolojisine yönelik tetkiklerinde enfeksiyöz etken saptanamadı. Etiyolojiye yönelik ileri inceleme amaçlı kolonoskopi yapıldı. Kolonoskopi incelemesinde bağırsak mukozası normal görünümde izlendi, multipl biyopsiler alındı. İshal şikayeti devam etmesi üzerine GvHH ön tanısı ile Prednizolon 2 mg/kg dozunda başlandı. Kolon biyopsi sonucunda CMV negatif, kript epitelinde apoptoz, kript lümeninde musfaj ve apoptotik cisimcikler, seyrek kript kaybı, bulgular akut GvHH ile uyumlu olarak bulundu. Hastanın ishali steroide dramatik yanıt vererek, 4 gün içerisinde geriledi, steroid tedavisi azaltılarak 2 ay içerisinde kesildi.

Olgu2: Multipl myelom sebebi ile çoklu sıra tedavi alan ve Daratumumab-Karfizomib-Lenalidomid-Deksametazon tedavisi ile otolog kök hücre

nakline ilerlenen hasta, nakil sonrası +30. Günde 20 defayı bulan sulu dışkılama şikayeti ile geldi. Enfeksiyöz nedenler dışlandıktan sonra yapılan kolonoskopide kolon mukozasında yer yer hiperemi izlendi. Multipl biyopsiler alındı. Biyopsi sonucunda epitelyal apoptoz, kript kaybı saptandı, bulgular akut GvHH ile uyumlu bulundu. Hastaya 1 mg/kg dozunda prednizolon başlandı ve steroide dramatik yanıt alındı. Sonrasında doz azaltılarak yine 2 ay içerisinde kesildi.

Ototolog nakil sonrası gelişen akut GvHH, patogenezinde transplant sonrası otoreaktif T hücreleri ve mikrokimerik T hücreleri suçlansa da sebebinin net olarak aydınlatılmadığı, kısa süreli steroid tedavisine yanıt veren, oldukça nadir görülen bir komplikasyondur.

Anahtar kelimeler: otolog, graft versus host hastalığı,

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-75

Referans Numarası: 96

PEDIATRİK MALİGNİTELİ HASTALARDA, KEMİK İLİĞİ KÖK HÜCRESEL DİNAMİK DEĞİŞKENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Pınar Akpınar Oktar¹, Haldun Uz¹, Serpil Yanbakan¹, Seda Demirel¹, Üstün Ezer¹, Türkan Patiroğlu¹, Ahmet Emin Kürekcı¹

¹Lösev - Lösvante Çocuk Ve Yetişkin Hastanesi

Kemik iliğinde bulunan sağlıklı hematopoietik kök hücrelerin (HKH) transplantasyonu, hematopoietik hastalıklar için öncelikli bir tedavi seçeneğidir. HKH transplantasyonunda naklin etkinliği kemik iliği mikro çevresinin HKH leri kabul etme kapasitesine bağlıdır. Bu çalışmada, hematopoietik progenitor kök hücre (HPKH) ve CD34+ hücrelerin mobilizasyonu ve engraftman kinetiği üzerine etkileri ve parametrelerin birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

HPKH transplantasyonunda hücrelerdeki dinamik değişkenler 13 hastanın aferez ürünündeki HPKH oranları ve kilogram başına düşen hücre sayıları ile engraftman zamanları, CD34+ hücre oranları, kilogram başına düşen CD34+ hücre sayıları, kimerizm oranları, graft versus host hastalığı (GvHH) dereceleri, sayıları ve nakil sonrası relaps durumları dâhil olmak üzere pek çok parametre değerlendirilmiştir.

Nakil öncesi toplanan aferez ürünlerinde BD FACSCanto II akım sitometresi ile "CD34+ CD38- CD45RA- CD90+ CD49f+" immünofenotip gösteren hücreler, HPKH olarak tanımlanmış ve BD FACSDivaTM software ile veri analizi yapılmıştır.

Yapılan pearson korelasyon analiz, sonucuna göre hastaların kilogram başına düşen HPKH sayısı ve yüzde değerleri arasında güçlü pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=.733, p<.05$). Analiz sonucuna göre, HPKH yüzdesi ve trombosit engraftman zamanı arasında orta seviyede anlamlı ve olumlu bir ilişki ($r=.631, p<.05$) bulunurken, eritrosit engraftman zamanı arasında güçlü negatif bir ilişkinin varlığı belirlenmiştir ($r=-.730, p<.01$). Hastalara infüze edilen kilogram başına HPKH hücre sayıları ile trombosit engraftman zamanı arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=.780, p<.05$).

Sonuç olarak, bu çalışma ortalama $\geq 2.57 \times 10^6/\text{kg}$ HPKH hücre infüzyonu ile gerek otolog gerekse allojenik transplantasyon yapılan çocuk hastalarda hızlı ve uzun vadeli trombosit engraftmanının sağlandığını doğrulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği transplantasyonu, progenitor kök hücre, Engraftman.

■ Kaynaklar

- Vernot, Jean-Paul, et al. "Phenotypic and functional alterations of hematopoietic stem and progenitor cells in an in vitro leukemia-induced microenvironment." *International journal of molecular sciences* 18.2 (2017): 199.
- Keeney, M., et al. "and CD34+ Stem and Progenitor Cells by Flow Cytometry—Time to Let Go!" *Cytometry (Communications in Clinical Cytometry)* 34 (1998): 280-283.
- Itkin, Tomer, et al. "Distinct bone marrow blood vessels differentially regulate haematopoiesis." *Nature* 532.7599 (2016): 323-328.
- Barnett, D., et al. "Guideline for the flow cytometric enumeration of CD34+ haematopoietic stem cells prepared by the cd34+ haematopoietic stem cell working party." *clinical & Laboratory Haematology* 21.5 (1999): 301-308.

■ Multipl Myelom

P-76

Referans Numarası: 99

KARACİĞER'DE METASTATİK İKİNCİ PRİMER MALİGNİTEYİ TAKLİT EDEN EKSTRAMEDÜLLER TUTULUM İLE BAŞVURAN MULTİPL MİYELOM VAKASI**Boran Yavuz¹, Aylin Fatma Karataş¹, Serkan Güven¹, Canan Altay², Elçin Erdoğan Yücel¹, Fatih Demirkan¹, İnci Alacacıoğlu¹, Güner Hayri Özsan¹**¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Multipl miyelomda ekstramedüller (EM) tutulum tanı anında hastaların %7'sinde görülen [1] bir tablo olup genelde kötü prognozu öngörüldür [2]. Tanı anında gösterilen 13q delesyonu, EM hastalıkla prezentasyonla ilişkilendirilmiştir [3]. Multipl miyelomda otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygun hastalarda tedavinin ana yapıtaşlarında biridir. EM hastalıkla başvuran ve otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi sonrası bu bulgularda düzelmeye izlenen bir vakayı sunuyoruz.

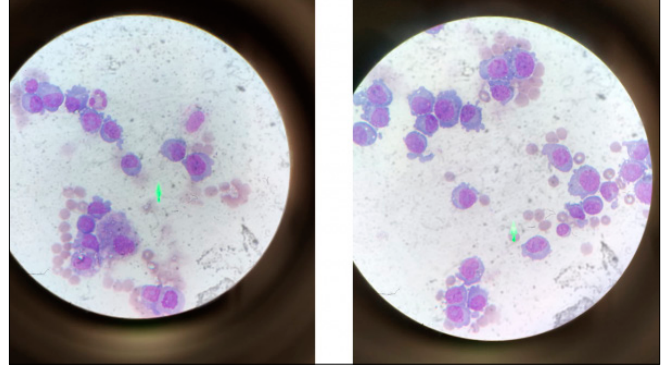
Vaka: Ağustos 2019'da başka bir merkezde IgA κ smoldering miyelom tanısı konulan ve takibe alınan 63 yaşında erkek hasta tarafımıza başvurdu. Parkinson hastalığı, ankilozan spondilit tanıları da bilinen hastanın şikayeti olmadığı gibi muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Yapılan tetkiklerde semptomatik miyelom tanımlayıcı bulgu ve amiloidoz saptanmayan hasta smoldering miyelom tanısı ile takibe alındı. Haziran 2021'de halsizlik şikayeti ile acil servise başvuran hastanın hemoglobini: 6,9 gr/dL izlendi. Transfüzyon ve yeniden değerlendirme için servise yatırıldı. Kemik iliğinde bazıları plazmoblastik görünümde %60 plazma hücre infiltrasyonu, FISH panelinde del13q ve 1q Gain görüldü. 4,1 gr/dL M proteini izlendi. Evresi ISS II olarak değerlendirilmesine rağmen 1q gain nedeniyle yüksek riskli kabul edildi. Yatışında sağda baskın bilateral pleval effüzyon saptanan hastaya torasentez uygulandı. Eksuda vasıflı sıvıyı yapılan sitosantrifüj sonrası mikroskopik incelemede plazma hücreleri görüldü (Bkz. Şekil 1). İlimli koagulopatisi ve hipalbuminemisi olan hastada karaciğer sirozunu ekarte etmek için yapılan abdomen ultrasonografi (usg)'de hepatomegali ve karaciğer parenkiminde inhomojen görünüm saptandı. Bunun üzerine gastroenteroloji önerisi ile yapılan üst abdomen MRG'de karaciğer sağ lobda ağırlıklı olarak arka sektör yerleşimli birkaç adet, T2A görüntülerde parankime kıyas ile hafif hiperintens, silik sınırlı fokal parankimal lezyon izlendi. Bu lezyonların miyelom ilişkili olabileceği düşünüldü fakat girişimsel radyoloji tarafından usg'de lezyon görülemediğinden biyopsi yapılamadı. Servis yatışında makroskopik hematürisi gelişen hasta yapılan üriner usg'de mesanede yaygın duvar kalınlık artışı ve sağ anterolateralde muhtemel kitle görünümü izlendi. İdrar sitolojisi normal olan hastaya üroloji tarafınca operasyon planlansa da gerçekleşmedi. Hastaya bortezomib+siklofosamid+deksametazon(VCD) tedavisi başlandı. 1. Kürü yatarak alan hastaya 2. Kür sonrası ayakta yapılan değerlendirmede hastada kısmi yanıt görüldü. Hematürisi olmayan hastanın pleval effüzyonu tamamen, karaciğer lezyonları tama yakın gerilemişti. Hastaya Kasım 2021'de otolog kök hücre destekli yüksek doz melfalan (200 mg/m²) tedavisi uygulandı. Nakil sonrası yapılan değerlendirmede hasta tam yanıtı olarak değerlendirildi. Hastanın akciğer grafisinde effüzyon izlenmedi (Bkz. Şekil 2). MRG'de karaciğer lezyonlarının kaybolduğu görüldü (Bkz. Şekil 3). Hastanın Gaucher taraması negatif sonuçlandı.

Sonuç: EM hastalık ile başvuran multipl miyelomda ideal tedavi rejiminin hangisi olduğu açık değildir [2, 4]. Veriler daha çok retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Diğer yüksek riskli miyelom hastalarında olduğu gibi, ilk sıra tedavide farklı mekanizmaları kullanan çoklu ilacın kombine olarak kullanılması önerilmektedir [5]. İndüksiyon tedavisi sonrası uygulanan otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapinin bu hastalarda kötü prognozu düzelttiğine dair yayınlar olsa da [6] bu konuda görüş birliği oluşmamıştır. Tandem naklin fayda sağlayabileceği gösterilmiştir [7]. Bu hastamızda gördüğümüz gibi, EM tutulumlarının ikinci primer maligniteleri taklit edebilecekleri unutulmamalı, bu hastalarda lezyon boyutu, yerleşimi veya hastanın komorbid durumları nedeniyle biyopsi yapılamıyorsa anti-miyelom tedaviye şans tanınmalıdır.

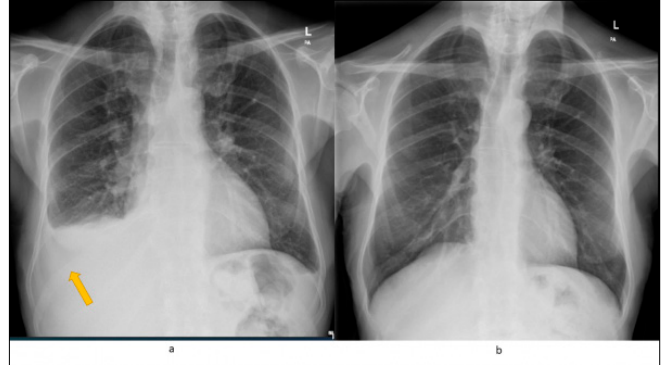
Anahtar kelimeler: multipl miyeloma, ekstramedüller hastalık, otolog transplant

Kaynaklar

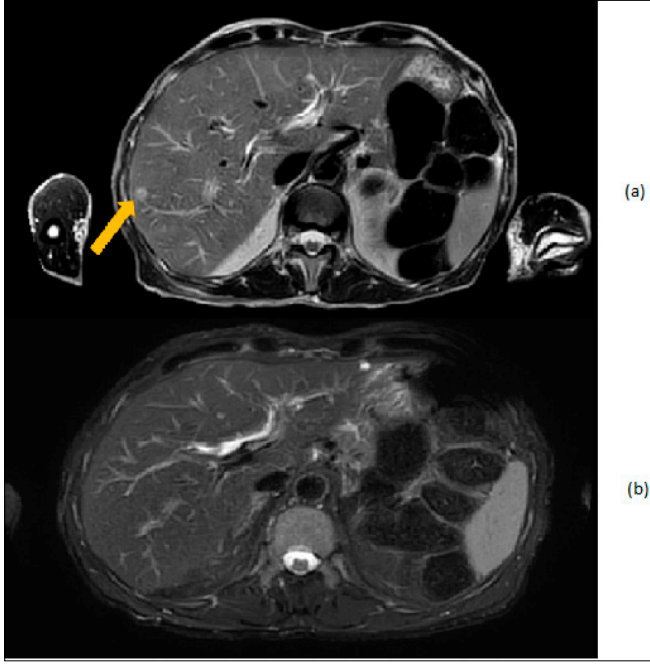
- Varettoni, M., et al., Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol*, 2010. 21(2): p. 325-330.
- He, J., et al., Multiple Extramedullary-Bone Related and/or Extramedullary Extraxosseous Are Independent Poor Prognostic Factors in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Front Oncol*, 2021. 11: p. 668099.
- Billecke, L., et al., Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2013. 161(1): p. 87-94.
- Jagosky, M.H. and S.Z. Usmani, Extramedullary Disease in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*, 2020. 15(2): p. 62-71.
- Bansal, R., S. Rakshit, and S. Kumar, Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 2021. 11(9): p. 161.
- Lee, S.E., et al., Impact of extramedullary plasmacytomas on outcomes according to treatment approach in newly diagnosed symptomatic multiple myeloma. *Ann Hematol*, 2015. 94(3): p. 445-52.
- Gagelmann, N., et al., Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25(11): p. 2134-2142.



Şekil 1. Pleval effüzyonda plazma hücreleri



Şekil 2. Tedavi öncesi PAAG(a), OKİT sonrası PAAG (b)



Şekil 3. Tedavi öncesi abdomen MRG (a), OKİT sonrası abdomen MRG (b)

Hematopoietik Kök Hücreler

P-77 Referans Numarası: 100

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE KULLANILAN BUSULFAN DOZLARININ VOH GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Çetin Timur¹, Ceyhan Bozkurt², Başak Adaklı Aksoy³, Gizem Zengin Ersoy³, Selime Aydoğdu⁴, Gürcan Dikme⁵, Ali Zeki Bedir¹, Özlem Başoğlu Öner³, Funda Çipe², Sevil Özhan³, Nevin Yalman¹, Tunç Fişgin³

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kit Merkezi

²İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Bahçelievler Medikal Park Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Pediatrik Kit Ünitesi

³Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi Bahçelievler Medikal Park Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Pediatrik Kit Ünitesi

⁴Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Pediatrik Kit Ünitesi

⁵Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Florya Medikal Park Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği

Giriş: Venoz-okluzif hastalık (VOH), Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HKHN)nde hayatı tehdit eden, tedavi ve yönetimi zor, mortal olabilen bir komplikasyondur; Busulfan (BU) kullanılan hazırlık rejimleri VOH için risk oluşturur. Merkezlerimizde BU kullanılarak HKHN uygulanan hastalarda ortalama BU düzeylerinin ve VOH gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildi.

Materyal, Metod: Busulfan'ın konstantrasyon bağımlı VOH oluşturup oluşturmadığını araştırmak için HKHN hazırlık rejiminde BU uygulanan 138 hasta değerlendirmeye alındı, bu çalışmada BU eşik değerleri 800 – 900 – 1000 – 1250 $\mu\text{Mx dk}$ olarak kabul edildi, hastaların ardışık 4 defa Busulfan düzeyleri değerlendirildi ve ortalamaları alındı. Tüm hastalara defibrotid profilaksisi verildi. VOH gelişen 61 olgu 26 kız ve 35 erkek hastadan oluşan, yaş ort:5.05 (SD \pm 5,28), 59 allojenik/2 otolog nakil idi. VOH gelişmeyen 77 olgu ise 28 kız ve 49 erkek hastadan oluşan, yaş ort:6.8 (SD \pm 5,29), 56 allojenik/21 otolog nakil idi. VOH tanısı modifiye Seattle kriterlerine göre konuldu.

Sonuç: 138 hastanın 61'inde Seattle kriterlerine göre VOH gözlemlendi. VOH gelişen olguların 26'sında perifer kök hücre(PKH), 28'inde kemik iliği kök hücre(KİKH) kullanıldı; VOH gelişmeyen olguların 50'sinde PKH, 21'inde KİKH kullanıldı; nakil sonrası VOH başlama günü +13,2 (SD \pm 6,5)gün ve nötrofil engrafman günü ortalaması +14,2 (SD \pm 4,65) gündü. VOH gelişmeyenlerde nötrofil engrafman günü ort: +13,3 Gün (SD \pm 3,26) idi. VOH gelişenlerde VOH'a bağlı ölüm sayısı 4 oldu. CMV pozitifliği VOH grubunda 43 olguda, VOH gelişmeyen grupta 33 olguda gelişti. GVHH, VOH olguların 6'sında, VOH olmayanların 10'unda mevcuttu.

Tüm hastaların BU düzeylerinin ortalamaları alındı. BU ortalama eşik değerleri 800 – 900 – 1000 – 1250 $\mu\text{Mx dk}$ olarak kabul edildi. VOH gelişen grubun(n=61) BU düzeyi ort.: 851,79 (SD \pm 351,1) $\mu\text{Mx dk}$, VOH gözlenmeyen grubun(n=77) BU düzeyleri ort.: 862,9(SD \pm 334,6) $\mu\text{Mx dk}$.

Eşik değerlerine göre yapılan analizde en belirgin farklılık >900 $\mu\text{Mx dk}$ eşik değerinde gözlemlendi. VOH olan grupta 900 $\mu\text{Mx dk}$ üzerinde oran %49,1 gözlenirken VOH olmayan gruptaki hasta sayısı %31,1 olarak değerlendirildi. Hastalarımızda BU düzeyi arttıkça (>1000 ve >1250) VOH riskinin artmadığı gözlemlendi. VOH gelişimi açısından, her iki grubun BU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi(p>0.05).

Hastaların; yaş, cinsiyet, CMV pozitifliği, GVHH ve nötrofil engrafman günü açısından independent sample t test'e göre anlamlı bir farklılık görülmedi(p>0.05).

VOH oluşumunda BU kullanımı dışındaki faktörlerinde (kemoterapi kullanımı ve süresi, relaps gelişimi, kaçınıcı remisyon olduğu, kaçınıcı nakil olduğu, hepatik disfonksiyon, ferritin düzeyleri, radyoterapi uygulaması...) değerlendirilmesi uygundur.

Anahtar kelimeler: Busulfan, VOH, Hematopoietik kök hücre nakli

Kaynaklar

- 1- Bushra Salman.; Muradha Al-Khabori.; Mohammed Al-Huneini.; Abdulhakeem Al-Rawas.; David Dennison.; Mohammed Al-Za'ab. Busulfan clearance does not predict the development of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stemcell transplantation. International Journal of Hematology. 2020; 112, 210–216.
- 2- Tran H, Petropoulos D, Worth L, Mullen CA, Madden T, Andersson B, Choroszy M, Nguyen J, Webb SK, Chan KW. Pharmacokinetics and individualized dose adjustment of intravenous busulfan in children with advanced hematologic malignancies undergoing allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2004;10:805–12.
- 3- Ciurea SO, Andersson BS. Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15:523–36.
- 4- Ten Brink MH, Zwaveling J, Swen JJ, et al. Personalized busulfan and treosulfan conditioning for pediatric stem cell transplantation: the role of pharmacogenetics and pharmacokinetics. Drug Discov Today. 2004; 19(10):1572–86.
- 5- Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15(12):1628–33.
- 6- Cappelli B, Cheisa R, Evangelio C, Biffi A, Rocca T, Frugnoti I, Biral E, Noè A, Fossati M, Finizio V, Miniero R, Napolitano S, Ferrua et. al Absence of VOD in paediatric thalassaemic HSCT recipients using defibrotide prophylaxis and intravenous Busulphan. Br J Haematol. 2009; 147(4):554–60.

Tablo 1. Busulfan düzeylerinin eşik değerlerine göre dağılımı

BU düzeyi ($\mu\text{Mx dk}$)	>800	>900	>1000	>1250
VOH olanlar n: 61	33 (%54)	30 (%49,1)	18 (%29,5)	3 (%4,9)
VOH olmayanlar n: 77	32 (%41,5)	24 (%31,1)	18 (%23,3)	8 (%10,3)

■ Lenfoma

P-78

Referans Numarası: 173

İKİZ GEBELİKTE RELAPS HODGKİN LENFOMA YÖNETİMİ (OLGU SUNUMU)**Fatih Yaman¹, Neslihan Andıç¹, Nur Oğuz Davutoğlu¹, Hava Üsküdar Teke¹, Hüseyin Mete Tanır², Eren Gündüz¹**¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

Giriş: Hodgkin lenfoma (HL) gebelikte en sık görülen hematolojik malignitedir. Gebelikte insidansı 1/1000 ile 1/3000 arasındadır. Gebelikteki seyri hamile olmayan kadınlardakine benzerdir. Bu tür vakaların yönetimi kemoterapi endikasyonu olduğunda tıbbi ve etik zorluklar doğurur. Literatürde bu hastalarda ilk tanıda doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) başta olmak üzere farklı protokoller ve radyoterapi ile tedavi önerileri mevcuttur. Ancak relaps olan hastalarda ikinci seçim tedavi ile ilgili veriler sınırlıdır.

Olgu Sunumu: 27 yaşında kadın hasta. Nodüler sklerozan HL tanısı ile 6 kür ABVD aldı. Tedaviden 1 yıl sonra 21 haftalık ikiz gebeliğinde nefes darlığı şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Batın korumalı olarak çekilen bilgisayarlı tomografi (BT)'de anterior mediastenden sol hemitoraksa uzanan 13.5x9x16.5 cm kitle lezyonu ve sol hemitoraksta 11 cm plevral efüzyon saptandı. Mediastinal kitleden yapılan biyopsi sonucu nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma olarak sonuçlandı. Hastaya ifosfamid, karboplatin, etoposid (ICE) kemoterapisi verildi. İki kür ICE tedavisi sonrası erken doğum eylemi başlaması nedeniyle gebeliğin 28+5 haftasında sezaryan ile doğum yapıldı. Bebeklerde prematürüitenin getirdiği sorunlar haricinde bir sorun saptanmadı. Tedavi sonrası çekilen pozitron emisyon tomografisi (PET BT)'de tutulum görülmedi. Üçüncü kür ICE ile kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan (BEAM) hazırlama rejimi ile otoplog kök hücre nakli (OKHN) yapıldı. Hasta nakil sonrası 6. ayında remisyonunda takiplidir. Bebekler 9. aylarında sağ ve sağlıklıdır.

Tartışma: Gebelikte relaps olan HL vakaları çok nadirdir. Bu nedenle HL da kurtarma kemoterapi kombinasyonları hakkında çok az veri vardır. ABVD'nin ikinci trimesterde nispeten güvenli olduğu göz önüne alınarak 6 aydan daha geç relaps olan gebe hastalarda tekrar ABVD kullanılması düşünülebilir (1,2). Hastamızın relapsı birinci yılda olmuştu ancak hastalık progresyonu çok hızlı idi bu nedenle DHAP ve ICE kurtarma tedavilerini göz önüne aldık. Platin ve gemsitabin bazlı rejimlerin ilk trimesterden sonra kullanılabilirliğine dair yayınlar vardır (3,4). Diğer kanserlerde kullanım verisinden yola çıkarak etoposid, doksorubisin ve ifosfamid ile ilgili olumlu bildirimlere ulaştık (5,6). Merkezi tecrübemizi de göz önüne alarak hastaya ICE kemoterapisi uygulamaya karar verdik. Gebelikte kemoterapi alan HL'li hastalarda bebekte düşük doğum ağırlığı ve erken doğum bildirilmiştir (4). Bizim hastamız da erken doğum yaptı ancak ikiz gebelik olduğu da göz önüne alınırsa bu durumun sadece kemoterapiden kaynaklandığını söyleyemeyiz.

Sonuç: İkiz gebelikte mediastinal kitlesel hastalık ile başvuran relaps Hodgkin lenfoma hastamızda ICE kemoterapisi ve doğum sonrası OKHN ile hem anne hem bebek açısından başarılı bir tedavi uyguladık. Literatürde hakkında çok az yayın bulunan bu konuda biz de diğer olgu sunumlarından yola çıkarak tedavi uyguladığımızdan olgumuzun bildirimimizin değerli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Gebelik, Hodgkin lenfoma, relaps

Kaynaklar

1. Kroll-Balcerzak R, Baranska M, Gil L. Hodgkin lymphoma in pregnancy — current management practice based on case report series. *Ginekologia Polska* 2019; 90:233-4
2. Eyre T.A, Lau I, Mackillop L et al. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *British Journal of Haematology*, 2015; 169: 613-30
3. Moshe Y, Bentur OS, Lishner M et al. The management of hodgkin lymphomas in pregnancies. *Eur J Haematol*. 2017;99:385-91.
4. Maggen C, Dierickx D, Lugtenburg P et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet* 2019;6:551-61
5. Danet C, Araujo M, Andrée Bos- Thompson MA et al. Pregnancy outcomes in women exposed to cancer chemotherapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27:1302-08.
6. Mir O, Berrada N, Domont J et al. Doxorubicin and ifosfamide for high-grade sarcoma during pregnancy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69:357-67.

- A**
- Abdullayev, Elshan Abdullayev 113
- Acar, Fatma 125
- Açikel, Şenay 132
- Akalın, Sümeyye 125
- Akansu, İlknur 111
- Akay, Olga Meltem 66, 121, 123
- Akbayram, Sinan 77, 79
- Akbulut, Hakan 82
- Akçay, Arzu 13, 77
- Akdeniz, Aslı 98, 160
- Akıdan, Osman 117
- Akinel, Ayşenur 124, 125
- Akinel, Ayşe Nur 91
- Akın, Hasan Yalım 75
- Akın, Şule 118
- Akı, Şahika Zeynep 69, 93
- Akkaya, Eyüp 112
- Akkurd, Derviş Murat 133, 154
- Ak, Müzeyyen Aslaner 118
- Aksoy, Başak Adaklı 77, 163
- Aksoylar, Serap 77, 93, 113
- Aksu, Emre 117
- Aktaş, Alev 135
- Aktaş, Sema 135
- Aktuna, Gökçe 125
- Akyay, Arzu 77, 79
- Akyol, Gülşah 87, 89
- Akyol, Şefika 111
- Alacacıoğlu, İnci 104
- Alacacıoğlu, İnci 120, 147, 162
- Alagöz, Oya 110
- Albayrak, Canan 77, 150
- Albayrak, Davut 77, 134, 150
- Albayrak, Hayrunnisa 129
- Albayrak, Murat 59
- Alhan, Fadime Nurcan 116
- Alışkan, Hikmet Eda 98
- Altay, Canan 162
- Altinkaynak, Beytullah 130, 136
- Anak, Sema 77, 101
- Andiç, Neslihan 164
- Antmen, Ali Bülent 109
- Antmen, Bülent 77
- Arat, Mutlu 92, 115, 137, 156
- Arıboğan, Anış 118
- Ar, Muhlis Cem 94, 131, 138
- Arslan, Fatma 148
- Arslan, Önder 92, 96, 97, 122, 129
- Aslier, Mustafa 148
- Asma, Süheyl 84, 88, 90, 117, 118, 155
- Atagündüz, Işık Kaygusuz 85
- Ataş, Erman 77
- Ataş, Ünal 116
- Atay, Avni 77, 114
- Atay, Didem 22, 77
- Ateşoğlu, Elif Birtaş 100, 110, 121, 123
- Atilla, Erden 76
- Atilla, Pınar Ataca 76
- Attar, Erkut 110
- Avacı, Duygu Nurdan 87, 88
- Avcu, Ferit 40
- Aydemir, Esra 110
- Aydın, Berrin Balık 141, 161
- Aydın, Mürüvet Seda 149
- Aydın, Mürüvet Seda 109, 111, 115
- Aydoğan, Merve 82, 156
- Aydoğdu, Selime 98, 160, 163
- Aygüneş, Utku 109
- Aygün, Kemal 129
- B**
- Balkış, Çağla 125
- Baltacı, Zehra 80
- Başkan, Özdil 118
- Başlar, Zafer 94, 131
- Batur, Derya Selim 117
- Baydar, Mustafa 102, 156, 157
- Bayraktar, Ekin 131
- Bayram, İbrahim 77
- Bayram, Nihan 101
- Bedir, Ali Zeki 152, 163
- Beköz, Hüseyin Saffet 141, 161
- Beksaç, Meral 75, 82, 92, 96
- Bektaş, Özlen 117
- Bilgen, Hülya 101
- Bilir, Özlem Arman 79
- Bodur, Muhittin 148
- Boğa, Bircan 124
- Boğa, Can 84, 87, 88, 90, 98, 115, 117, 118, 128, 133, 155, 156
- Bolaman, Ali Zahit 105, 142, 158
- Bozdağ, Sinem Civriz 92, 96, 97, 143, 145
- Bozdayı, Gülelendam 80
- Bozer, Denis 99, 127
- Bozkaya, İkbal Ok 77, 79, 125
- Bozkurt, Ceyhun 19, 77, 163
- Brenner, Malcolm 76
- Budak, Ferah 90
- Burukcu, Derya 110
- Büyükkurt, Nurhilal 117
- C**
- Can, Ferda 111, 130, 136
- Celen, Suna 77
- Ceran, Funda 109, 111, 114, 130, 136, 149
- Ciftçiler, Rafiye 139
- Ç**
- Çağlar, Kayhan 80
- Çelen, Suna 86
- Çelik, Serhat 102, 103, 115, 151
- Çetinkaya, Duygu Uçkan 77
- Çetin, Mustafa 89
- Çinar, Olgu Erkin 85
- Çipe, Funda 163
- Çölbeyi, Ayşegül Binboğa 114
- D**
- Dağdaş, Simten 93, 109, 111, 114, 130, 136, 149
- Dağdeviren, Hüsnüye 83, 150
- Dalva, Klara 75, 92, 115
- Davutoğlu, Nur Oğuz 164
- Değirmenci, Başak Bostankolu 160
- Demirci, Zuhal 99, 127
- Demirel, Gülderen Yanıkkaya 83, 150
- Demirel, Seda 161
- Demirer, Taner 92, 96
- Demirkan, Fatih 104, 120, 147, 162
- Demiroğlu, Handan 90
- Demiroğlu, Yusuf Ziya 98, 118
- Demirsoy, Uğur 153
- Deveci, Burak 85
- Dikme, Gürcan 163
- Dikyar, Ayşe Asena 160
- Doğusan, Zeynep 114
- Düdener, Emel 124, 125
- E**
- Eker, İbrahim 95, 151
- Elgün, Ezel 158
- Elibol, Tayfun 126
- Elli, Murat 77, 101
- Elverdi, Tuğrul 94, 131, 138
- Erbaş, Gonca 80
- Ercan, Aslı Dağdeviren 120
- Erçalışkan, Abdülkadir 94, 131, 138
- Erdem, Şükran 94
- Erdoğan, Fatma 125
- Erdoğan, Taha 95
- Erkut, Nergiz 117
- Ermiş, Gül Yavuz 92, 96, 143, 145
- Eroğlu, Nilgün 95, 151
- Erol, Haşim Atakan 100, 129
- Ersal, Tuba 90, 101, 115, 158
- Ersoy, Gizem Zengin 163
- Ertem, Mehmet 77
- Eser, Bülent 89
- Eşkazan, Ahmet Emre 94, 131, 138
- Evim, Melike Sezgin 148
- Ezer, Üstün 105, 161
- F**
- Ferhanoğlu, Burhan 110
- Fışgın, Tunç 77, 163
- Fidan, Kemal 102, 157
- G**
- Gadashova, Aysha 114
- Gedikoğlu, Gündüz 77
- Gedük, Ayfer 129
- Gelen, Sema Aylan 153
- Gereklioğlu, Çiğdem 84
- Göçer, Mesut 115
- Gökçebay, Dilek Gürlek 77, 79
- Gökçe, Müge 77
- Göker, Hakan 85, 156
- Gökgöz, Zafer 105, 129
- Gökmen, Ayla 122, 129, 138
- Gözmen, Salih 77
- Gurbanzade, Nargiz Azizova 86
- Güler, Elif 77, 91, 124, 125
- Güler, Salih 148
- Gül, Eylem 98

Gültürk, Emine 112
 Günbey, Ceren 134
 Gündoğdu, Gönül 118
 Gündüz, Eren 37, 164
 Güner, Şebnem İzmir 118
 Güneş, Adalet Meral 77, 79, 148
 Güneş, Ahmet Kürşad 114, 149
 Güneş, Ajda 99, 127
 Güngör, Burcu 115
 Gür, Gizem 124
 Gürman, Günhan 82, 92, 96, 97
 Gürsel, Orhan 77, 79
 Güven, Serkan 120, 162
 Güven, Zeynep Tuğba 103, 151

H

Habeşoğlu, Mehmet Ali 118
 Hacıhanefioğlu, Abdullah 129
 Haliloğlu, Göknuur 134
 Hatemi, Gülen 138
 Hazar, Volkan 77
 Hindigiller, Fehmi 118
 Hindilerden, Fehmi 112

I

İltar, Utku 116

İ

İkinciöğulları, Aydan 77
 İlhan, Osman 82, 92, 96, 97, 122, 143
 İnce, Elif Ünal 27
 İpekten, Funda 103
 İşleyen, Emel 114, 149

J

Jazazi, Mais Mazen 86

K

Kaçar, Dilek 125
 Kaçmaz, Zeynep 133, 154
 Kakcı, Merve 147
 Kakçı, Merve 104
 Kalanyuva, Duygu 100
 Kalyon, Hakan 121, 123
 Kansoy, Savaş 77, 113
 Karadağ, Fatma Keklik 99, 127
 Karagün, Barbaros Şahin 77, 109

Karakaya, Bülent 82, 92, 96, 143, 145
 Karakuş, Esen 95
 Karakükcü, Musa 62, 106, 126
 Karakükçü, Musa 77
 Kara, Melek 125
 Kara, Osman 126, 130
 Karasu, Gülsün 77, 86
 Karataş, Aylin Fatma 104, 120, 147, 162
 Kargin, Aydın 137
 Kar, Yeter Düzenli 91, 95, 151
 Kasar, Mutlu 88, 115, 117, 118
 Kaya, Selin Küçükuyurt 131, 138
 Kaya, Zühre 77
 Kayıkçı, Ömür 2
 Kaynar, Leylagül 89, 103, 140, 141, 161
 Keklik, Muzaffer 89, 95, 102, 103, 140, 151
 Kesgin, Yavuz Erkam 100
 Kestane, Merve 117
 Kılıçdağ, Esra Bulgan 84
 Kılıç, Suar Çakı 79, 98, 160
 Kılıç, Süar Çakı 77
 Kırçalı, Ahsen 100, 123
 Kırçalı, Ekin 92, 143, 145
 Kirkiz, Serap 79
 Kis, Cem 88, 90, 98, 117, 133, 155, 156
 Koca, Ebru 25
 Koçak, Ülker 77
 Koç, Begüm Şirin 98, 160
 Koç, Yener 115, 156
 Korkmaz, Gülten 114, 149
 Korur, Aslı 84
 Korur, Aslı Aslı 118
 Koyuncu, Esmâ 124
 Koyun, Derya 82, 143, 145
 Kozanoğlu, İlknur 98
 Kozanoğlu, İlknur 87, 88, 90, 117, 155
 Kozanu, İlknur 84
 Köker, Yavuz 157
 Köktürk, Nurdan 80
 Kurşun, Ebru 98
 Kurt, Meltem 156
 Kurtoğlu, Erdal 115, 156
 Kuşkonmaz, Barış 15, 77, 134
 Küçükdere, Işın 109
 Küçükdiler, Ayşe Hilal Eroğlu 105, 158

Küçükuyurt, Selin 94
 Küpeli, Serhan 77, 79
 Küpesiz, Alphan 8, 77, 91
 Küpesiz, Funda 124, 125
 Küpesiz, Funda Tayfun 46, 77, 91
 Küpesiz, Osman Alphan 124, 125
 Kürekçi, Ahmet Emin 105, 161
 Kürekçi, Emin 77
 Kürklü, Nurcan Özçelik 137

L

Leblebisatan, Göksel 118

M

Malbora, Barış 77, 114
 Mammadlı, Heydar 96
 Mamonkin, Maksim 76
 Mehtap, Özgür 129
 Melek, Elif 141, 161
 Mesutoğlu, Pınar Yurdakul 75
 Mutlu, Yaşa Gül 141, 161
 Müngen, Eren 134

N

Nepesov, Serdar 101

O

Oğuz, Hanife 100, 157
 Oğuz, Kader Karlı 134
 Okan, Vahap 133, 154, 156
 Okcu, Mevlüde Kural 138
 Okcu, Mevlüde Kurdal 129
 Okçu, Mevlüde Kurdal 122
 Oktar, Pınar A. 105
 Oktar, Pınar Akpınar 161
 Okur, Fatma Visal 134
 Okutan, Harika 105
 Orhan, Bedrettin 101, 115
 Ortaboz, Damla 94, 138
 Osmanbaşoğlu, Emre 121, 123
 Ovalı, Ercüment 33
 Oyacı, Yasemin 76
 Ozan, Ülkü 122, 129

Ö

Öncel, Selim 153
 Öncül, Emine Begüm Gençer 75
 Öncül, Yurday 79
 Öner, Özlem Başoğlu 163
 Öngören, Şeniz 94, 131
 Öniş, Haldun 77
 Ören, Hale 77, 111
 Özbek, Namık 77
 Özbek, Namık Yaşar 79
 Özcan, Alper 106, 126
 Özcan, Mehmet Ali 147
 Özcan, Muhit 82, 92, 96, 97, 122, 129, 138
 Özçelik, Nurcan 115
 Özçelik, Tülay 137
 Özdiilli, Kürşat 101
 Özdoğu, Hakan 84, 85, 88, 90, 117, 118, 133, 155
 Özek, Gülcihan 77, 113
 Özel, Filiz 105
 Özen, Filiz 128
 Özer, Cevahir 84
 Özer, Hakan 124
 Özer, Işıl 150
 Özet, Gülsüm 109, 111, 114, 130, 136, 149
 Özgüler, Yeşim 138
 Özhan, Sevil 163
 Özkalemkaş, Fahir 90, 101, 115, 158
 Özkan, Hasan Atilla 49, 80, 83, 92, 132, 135
 Özkan, Merve 156
 Özkan, Sıdıka Gülkan 80, 83, 92, 132, 135
 Özkan, Tuba 131
 Özkocaman, Vildan 90, 101, 115, 158
 Özkumur, Kerem Ozan 138
 Özkurt, Zübeyde Nur 72, 80, 115, 160
 Özmen, Deniz 94, 131
 Özsan, Güner Hayri 104, 120, 147, 162
 Öztürk, Cemaleddin 92, 97, 143, 145
 Öztürk, Duriye 95
 Öztürk, Gülyüz 77
 Öztürkmen, Aslı Yüksel 112
 Öztürkmen, Seda 77

- P**
Pashayev, Tural 99, 127
Pata, Cengiz 80
Patroğlu, Türkan 105, 161
Pehlivan, Mustafa 76
Pehlivan, Sacide 76
Pekpak, Esra 79
Pepeler, Mehmet Sezgin 93, 109
Pepeler, Sezgin 92
Pinar, İbrahim Ethem 90, 101, 115, 158
Poçan, Gürhan 98
Polat, Merve Gökçen 129
- S**
Saçlı, Beste Yüksel 150
Sadri, Sevil 141, 161
Sağlam, Esra Kaytan 118
Salihoğlu, Ayşe 94, 131, 138
Salim, Ozan 116
Sarbay, Hakan 77, 114
Sarper, Nazan 153
Savaş, Emine Merve 80, 115, 160
Sav, Aydın 152
Saydam, Güray 99, 127
Selim, Cem 158
Serin, İstemi 76
Serin, Sinem Özdemir 132
Sertel, Ayşe Burcum 153
Seval, Güldane Cengiz 82, 92, 96, 97, 143, 145
Sevgili, Bahar 99, 127
Sevindik, Ömür Gökmen 141, 161
Sezgin, Gülay 77
Siviş, Zuhul Önder 77
Sivrice, Ayşe Çiğdem 91, 124, 125
Somay, Kayra 110, 123
Soydan, Ender 122, 129
Soyer, Nur 85, 99, 127
Soysal, Teoman 94, 131
Sönmez, Abdi İbrahim Halil 133, 154
Sönmez, Mehmet 117, 156
- Ş**
Şahin, Deniz Gören 137
Şahin, Fahri 99, 127
Şahin, Fikretin 110
Şahin, Handan Haydaroğlu 133, 154
Şahin, Müge 90
Şahin, Uğur 97, 122, 129, 138
Şahin, Yeliz İlkem 96
Şanlı, Neslihan Mandacı 95, 102
Şaşmaz, Hatice İlgen 109
Şaşmaz, İlgen 77
Şeker, Ömer 104
Şekuri, Alphan 132
Şengöz, Ceyda Özçelik 117
Şen, Nazan 98, 118
Şen, Şahika 138
Şimşek, Tülin 120
- T**
Taçyıldız, Nurdan 77
Tanır, Hüseyin Mete 164
Tanyeli, Atilla 77
Tarkun, Pınar 100, 129
Taşdelen, Serpil 105
Tekbaş, Ali 133, 154
Teke, Hava Üsküdar 164
Tekgündüz, Ali İrfan Emre 85
Tekgündüz, Emre 2
Tekin, Tuba Özkan 94, 138
Tekkeşin, Funda 98, 160
Tepebaşı, Songül 90, 98, 155
Tezcan, İlhan 77
Tırnova, Şirin Zelal Şahin 100, 121
Tırnova, Zelal Şahin 110, 123
Timur, Çetin 120, 128, 150, 152, 163
Tombak, Anıl 118
Topal, Leyla 140
Topçuoğlu, Pervin 92, 96, 97, 143, 145
Toprak, Selami Koçak 92, 96, 97, 143, 145
Töbü, Mahmut 99, 127
Tubay, Şaziye Esra 100
Tuğlu, Özveri 95
Tuncel, Fatma Ceren 76
Tunçcan, Özlem Güzel 80
- T**
Turasan, Eylül 75
Turgutkaya, Atakan 142
Tüfekçi, Özlem 111
Türksoy, Duygu 109
Tüzün, Betül Kübra 99, 127
- U**
Uğurlu, Serdal 138
Uğur, Özlem 135
Uncuoğlu, Ayşen 153
Ural, Ali Uğur 4
Urlu, Selin Merih 138
Uygun, Vedat 77, 86
Uysal, Ayşe 85
Uzay, Ant 10
Uz, Haldun 161
- Ü**
Ünal, Ali 87, 89, 95, 100, 102, 103, 115, 151, 156, 157
Ünal, Ekrem 77, 106, 126
Ünal, Emel 77
Ündar, Levent 116
Üre, Ümit Barbaros 100, 110, 121, 123
- V**
Vural, Ece 116
Vural, Filiz 44, 85, 99, 127
- Y**
Yağcı, Münci 80
Yalçın, Koray 77, 86
Yalman, Nevin 77, 120, 128, 150, 152, 163
Yaltırık, Cumhuri Kaan 110
Yaman, Fatih 164
Yaman, Yöntem 77, 101
Yanbakan, Serpil 105, 161
Yaralı, Neşe 125
Yavaşoğlu, İrfan 105, 142, 158
Yavuz, Boran 104, 120, 147, 162
Yavuz, Gül 143
Yazıcı, Necmettin 137
Yazıcı, Zeynep 148
Yeğin, Zeynep Arzu 80, 160
Yenicesu, İdil 77
Yenihiyat, Emel Merve 129
Yeral, Mahmut 84, 88, 90, 115, 117, 118, 128, 133, 155
- Y**
Yeşilağaç, Hasan 98, 118
Yeşilipek, Akif 77, 86
Yeşilipek, M. Akif 111
Yıldız, Şeyma 80
Yılmaz, Aslı Turgutoğlu 125
Yılmaz, Asu Fergün 85
Yılmaz, Ayşegül 124
Yılmaz, Duygu 120
Yılmaz, Ebru 77, 106, 126
Yılmaz, Hülya 82
Yılmaz, Mehmet 51
Yılmaz, Rahime 125
Yılmaz, Sema 110
Yılmaz, Şebnem 77, 111
Yılmaz, Umut 94, 131, 138
Yiğit, Ayşe 83, 150
Yiğit, Buşra Kara 98
Yiğit, Büşra Kara 160
Yılmaz, Hülya 92, 143, 145
Yousefzadeh, Mahsa 75
Yörük, Mustafa Asım 120, 128, 152
Yücel, Elçin Erdoğan 104, 120, 147, 162
Yücel, Orhan Kemal 116
Yüksel, Meltem Kurt 55, 92, 96, 97, 115, 143, 145
Yüzbaşıoğlu, Mebrure Burçak 138
- Z**
Zengin, Emine 30, 153
Zhumatayev, Suleimen 86