

Poster Bildiriler

■ Hematopoietik Kök Hücreler

PS-02

Referans Numarası: 7

AKRABA DIŞI ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİYakup Ünsal¹, Güler Delibalta², Serdar Bedii Omay¹¹Özel Emsey Hospital Hematoloji ve Erişkin Kök Hücre Nakil Merkezi²Özel Emsey Hospital Enfeksiyon Hastalıkları**Amaç:** Nakil merkezimizde yapılmış olan akraba dışı hematopoietik kök hücre nakil verilerinin değerlendirilmesidir.**Gereç ve Yöntemler:** Temmuz 2016 – Aralık 2018 yılları arasında Özel Emsey Hospital Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde akraba dışı vericiden farklı tanılarla 15 hastaya yapılmış olan allojenik hematopoietik kök hücre nakilleri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.**Bulgular:** Yaş ortalaması 44 olan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Tüm vericiler Türkiye kök hücre bankasından alınmış ve %55 inde HLA 1 alel uyumsuzluğu mevcuttu. 4 nakil farklı cinsiyetler arasında gerçekleştirildi. Ortalama 15,4 ay takip edildi. Nötrofil engraftmanı ortalama 16,5 günde gerçekleşmiştir. Akut GVHD %7, Kronik GVHD %45 tespit edilmiştir. 1 yıllık genel sağ kalım %45 ve hastalısız sağ kalım %40 saptanmıştır.**Sonuç:** Akraba dışı kaynaklı kök hücre nakli özellikle aile içi vericisi olmayan ve allojenik nakil yapılması gereken hematolojik hastalıklarda önemli bir seçenektir. Kliniğimizde yapılmış olan akraba dışı verilerinin diğer merkezlerdeki verilerle benzerlik gösterdiği görülmüştür.**Anahtar Kelimeler:** Akraba dışı allojenik nakil, GVHD, Sağ kalım**Tablo 1.** Hasta ve Naklin Özellikleri

HASTA ÖZELLİKLERİ	
Ortanca yaş	44 (21-72)
Erkek hasta	8 (%55)
Kadın hasta	7 (%45)
HASTALIKLAR	
AML	7 (%45)
ALL	2 (%13)
NHL	4 (%26)
HL	1 (%7)
PNH	1 (%7)
VERİCİ ÖZELLİKLERİ	
HLA (10/10)	7 (%45)
HLA (9/10)	8 (%55)
Verici ortalca yaş	29,7 (21-51)
Verici kadın/hasta erkek	3 (%20)
Verici erkek/hasta kadın	1 (%7)
Verici/alıcı aynı cinsiyet	11 (%73)
HAZIRLIK REJİMİ	
MA	4 (%26)
NMA	9 (%61)
RIC	2 (%13)
GVHD PROFİLAKSİSİ	
MTX + CsA	15 (%100)
KÖK HÜCRE KAYNAĞI	
PBCS	15 (%100)
Türk kök	15 (%100)
ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ	
Posakanazol	10 (%67)
Vorikanazol	5 (%33)
ENGRAFTMAN SÜRESİ	
Nötrofil engraftmanı	16,5 (11-29)
Trombosit engraftmanı	17,2 (11-30)
GVHD	
aGVHD	1 (%7)
kgVHD	7 (%45)
MORTALİTE	
İlk 100 gün mortalite	5 (%33)
İlk 100 gün mortalite ortalca gün	67,6 (21-98)
MORTALİTE NEDENLERİ (İlk 100 gün)	
Primer hastalık progresyonu	2 (%40)
aGVHD	1 (%20)
Sepsis	1 (%20)
İleus	1 (%20)
ORTANCA TAKİP/SAĞ KALIM	
Ortanca takip (ay)	12
Genel sağ kalım (12 ay)	%45
Hastalısız sağ kalım (12 ay)	%40

■ İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Makrofaj

PS-03

Referans Numarası: 96

PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİÖzlem Arman Bilir¹, İkbal Ok Bozkaya¹, Melek Işık¹, Mehtap Kanbur¹, Ayşe Metin², Namık Yaşar Özbek¹¹Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bölümü²Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Allerji Ve İmmünoloji Bölümü**Giriş:** Primer immün yetmezlik hastalığı (PİY), bağışıklık sistemindeki kalıtsal bir defektin neden olduğu, enfeksiyonlara yatkınlığın arttığı bir hastalıktır. Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) birçok immün yetmezlik ve immüne disregülasyon için küratif bir tedavi yöntemidir. Nakil yapılmayan olgularda enfeksiyon ilişkili morbidite ve mortalite riski yüksektir. Merkezimizde PİY tanısıyla HKHN yapılan hastaların nakil özelliklerini ve sonuçlarını sunmayı amaçladık.**Yöntem:** Bu çalışmada, 2013 - 2019 yılları arasında PİY tanısıyla HKHN yapılan hastaların verileri hasta dosyalarından geriye dönük olarak incelendi.**Sonuçlar:** Hastaların demografik özellikleri ve tanıları Tablo 1'de özetlenmiştir. Yirmi dokuz hastaya (E/K: 16/13) PİY tanısıyla HKHN yapılmıştır. Hastaların HKHN yapıldığı sırada ortalca yaş 29,53 ay (11,4-169 ay) dir. On hastaya akraba içi donörden, 11 hastaya kardeş donörden, 5 hastaya akraba dışı donörden, 3 hastaya da haploidentik (anne/baba) donörden nakil yapıldı. Yirmi sekiz hastaya miyeloablative hazırlık rejimi verilirken ağır combine immune yetmezlikli (T -, B + , NK -) bir hastaya hazırlık rejimi verilmeden babasından haploidentik nakil yapıldı. Üç hasta engraftman olmadan kaybedildi, diğer tüm hastalarda nötrofil ve trombosit engraftmanı sağlandı. Dört hastada akut graft versus host hastalığı (AGVHH) gelişti (3 hastada evre 2-3 cilt, 1 hastada evre3 karaciğer). Üç hastada kronik graft versus host hastalığı (KGVHH) gelişti (1 hastada cilt, 1 hastada karaciğer, 1 hastada GIS). Nakil sırasında 6 hastada kateter komplikasyonu, 1 hastada veno-okluzif hastalık, 1 hastada EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık, 1 hastada da siklosporin nefrotoksitesi görüldü. Uzun dönem izlemde 2 hastaya kimerizm düşüşü nedeniyle donor lenfosit infüzyonu yapıldı ve halen hastalısız yaşamaya devam ediyorlar. Beş hasta kaybedildi (2 hasta sepsis, 1 hasta solunum yetmezliği, 1 hasta sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, 1 hasta evre 4 GIS GVHH nedeniyle kaybedildi).**Tartışma:** PİY tanılı hastalara çocukluk çağına allo-HKHN yapılması önerilmektedir. Merkezimizde hematopoietik kök hücre nakli yapılan primer immün yetmezlikli hastalarda ağırlıklı tanı grubu DOC 8 eksikliğidir ve hastaların çoğuna akraba içi donör ve tam uyumlu kardeşten nakil yapılmıştır. Hastaların yoğun enfeksiyon öyküleri nedeniyle önceden gelişmiş organ hasarının nakil sırasındaki komplikasyonları artırabileceği akıld tutulmalıdır. Literatürlerde belirtildiği gibi nakil öncesi dönemde geçirilmiş enfeksiyonlar ve nakil sürecinde graft versus host hastalığı ve sinüzoidal obstrüksiyon sendromu morbidite ve mortalitenin en önemli sebepleridir. Sonuç olarak primer immün yetmezlik hastalarında özellikle erken dönemde yapılan kök hücre nakli hayat kurtarıcıdır.**Anahtar Kelimeler:** Primer immün yetmezlik, Hematopoietik kök hücre nakli, Çocuk**Tablo 1.** Primer immün yetmezlikli hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	N
Erkek	16
Kız	13
HKHN sırasındaki yaş(ay), ortalca(range)	29,53 (11,4-169)
Tanı	
Hiper Ig E sendromu	9
SCID	5
Chediak higashi sendromu	4
Wiscott aldrich sendromu	3
Kronik granulatöz hastalık	2
CD 27 mutasyonu	2
Yaygın değişken immün yetmezlik	1
Lökosit adhezyon defekti	1
Bare lenfosit sendromu	1
Kıvrıksak saç displazisi	1
Verilen CD34 (x 108), ortalca (range)	5 (1,2-8,72)
Engraftman zamanı, gün	
Nötrofil, ortalca (range)	15 (11-20)
Trombosit, ortalca(range)	19 (12-42)
GVHH	
Akut	4
Kronik	2

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

PS-04

Referans Numarası: 110

ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇ ÖLÜMLERİN (>24 AY) NEDENLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Güldane Cengiz Seval, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Meltem Kurt Yüksel, Önder Arslan, Muhter Özman, Taner Demirel, Günhan Gürman, Osman İlhan, Hamdi Akan, Meral Bektaş, Pervin Topçuoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) lösemi, immün yetmezlikler, kalıtsal metabolik hastalıklar ve ciddi aplastik anemi gibi hastalıkların tek küratif tedavi seçeneğidir. Bu hastalarda nakil pratiği ve destek tedavideki gelişmeler nedeniyle uzun süreli sağ kalım beklenmektedir. Ancak AHKHN alıcılarının çoğu ilk iki yıl içinde nüks, akut veya kronik graft versus host hastalığı (GVHH), enfeksiyon veya diğer nakilin akut ve subakut toksisite nedeniyle ölmektedir. İki yıldan sonra ölüm daha nadir olmaktadır. 1999 yılında CIBMTR geç komplikasyonlar alt komitesi tarafından yapılan bir çalışmada nakilin ikinci yılında hastaliksiz yaşayan hastalar için nakilin beşinci yılında sağ kalım oranı %89 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada merkezimizde yapılan ilk AHKHN sonrası >24 ay yaşayan hastaların uzun dönem sağ kalımları ve ölüm nedenleri araştırıldı.

Hastalar & Yöntem: Merkezimizde Haziran 1988- Ekim 2017 yılları arasında çeşitli hematolojik hastalıklar için AHKHN yapılan 1078 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Bu hastalar içinde ilk nakil sonrası geç ölüm (>24 ay) görülen 113 hasta istatistiksel değerlendirmeye alındı. Hastaların demografik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Hastalar nakil tarihlerine göre; 1988-1999, 2000-2009, 2010-2017 yılları arası olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bu yıllar arasında nüks ve nüks dışı nedenlerle ölüm oranları belirlendi. Ayrıca nakil sonrası 2-5 yıl içinde ölen hastalar ile 5 yıldan sonra ölen hastaların özellikleri de birbirleri ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar: Ortanca takip süresi 37,5 ay (aralık: 24,2-179,7 ay) olan 113 hastanın demografik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Bu hastaların 81'i (%71,7) erkek ve AHKHN sırasındaki ortalama yaş 33 yıl (aralık: 16-63 yıl) olarak bulundu. Hastaların %45,1'ine akut myeloid lösemi (AML) tanısı ile AHKHN yapılmıştı ve verici olarak da %89,4 oranında tam uyumlu kardeş verici kullanılmıştı. Hastalar nakil tarihlerine göre üç gruba ayrıldığında en sık ölüm sebepleri; 1988-1999 yılları arasında kronik GVHH (15/38 (%39,5)) ve primer hastalık nüksü (17/38 (%44,7)), 2000-2009 yılları arasında hastalık nüksü (21/42 (%50)) ve 2010-2017 yılları arasında da primer hastalık nüksü (21/33 (%63,6)) olarak bulunmuştur. Nakil sonrası yaşam süresine göre yapılan alt grup analizinde ise 2 ile 5 yıl arasında yaşayan hastalar en sık nüks nedeniyle (45/74 (%60,8)) kaybedilirken 5 yıldan uzun yaşayanların %53,8 (21/39) oranında nüks dışı nedenlerle öldüğü gözlenmiştir. Hastaların ortalama tüm sağkalım (OS) süreleri sırasıyla; 2-5 yıl yaşayanlar için 31,6±1,5 ay ve ≥5 yıl yaşayanlar için 84,3±7,3 ay olarak hesaplanmıştır. Beş yıldan uzun yaşayan gruptaki hastaların en sık nüks dışı ölüm nedenleri; enfeksiyonlar ve kronik GVHH'dir. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, primer hastalık tipi ve verici özellikleri açısından fark bulunmamaktadır. Tüm hastalar içinde altı hastanın (%5,3) ≥10 yıl yaşayıp %66,6 (n=4) oranında kronik GVHH nedeniyle öldüğü görülmüştür. AHKHN sonrası 10 yıl-OS olasılığı akut lösemiler dışındaki tanılarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulunmuştur; sırasıyla % 73±4,1 ve %49±2,8 (p>0,5). Tüm kohortun içinde on hastada nakil sonrası ikincil kanser (5 hasta baş-boyun malignitesi, 1 hasta meme kanseri, 1 hasta adrenal korteks tümörü, 1 hasta küçük hücre dışı akciğer kanseri, 1 hastada özefagus tümörü ve 1 hastada da glioblastoma multi-forme) gelişmiştir.

Tartışma: Bu çalışmada, 29 yıllık bir süreçte yapılan nakiller içinde, 2 yıldan uzun sürede ölen 113 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Beş yıldan uzun yaşayan hastalar arasında hastalık nüksü gelişme oranı %35,9 olup daha çok nüks dışı nedenlerle hastalar kaybedilmiştir. Geç dönemde gelişen ve hayatı tehdit eden komplikasyonların erken önlenmesi için korunma, tanıma ve tedavi edebilme yöntemlerinin randomize, kontrollü çalışmalarla belirlenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli, ölüm, akut lösemi

Tablo-1: Hastaların demografik özellikleri

n=113	
Ortanca Yaş, yıl (aralık)	33 yıl (16-63 yıl)
Cinsiyet (K/E)	32/81
Tanı	AML: 51 (%45,1) ALL: 17 (%15) Ağır aplastik anemi: 4 (%3,5) MDS: 4 (%3,5) KML: 22 (19,5) KLL: 2 (%1,8) NHL: 2 (%1,8) HL: 3 (%2,7) Diğerleri: 8 (%7)
Verici Tipi	Akraba verici: 101 (%89,4) Akraba dışı verici: 12 (%10,6)
HLA uyumu	10/10: 103 (%91,2) 9/10: 8 (%7,2) Haploidentik: 2 (%1,8)
Kök hücre kaynağı	Kemik iliği: 6 (%5,3) Cevre kanı: 107 (%94,7)
Hazırlık rejimi yoğunluğu	Miyeloablantif: 94 (%83,2) İndirgenmiş yoğunlukta: 19 (%16,8)

■ İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Makrofaj

PS-05

Referans Numarası: 51

RASGRP1 EKSİKLİĞİNDE YAPILAN İLK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Barış Kuşkonmaz¹, Deniz Ayvaz², Fatma Visal Okur¹, İlhan Tezcan², Duygu Uçkan Çetinkaya¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Pediatrik Kit Ünitesi

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Pediatrik İmmünoloji Ünitesi

Giriş: "RAS guanil salan protein 11" (RASGRP1) lenfosit gelişimi ve fonksiyonunda rol alan bir "guanine-nükleotid-exchange" faktörüdür. Burada sunulan vaka, literatürde RASGRP1 eksikliğinin primer immünyetmezliğe yol açtığını gösteren ilk vaka olma özelliğini de taşımaktadır (2016 yılında yayınlanmıştır). Bu ilk vakadan günümüze kadar, literatürde RASGRP1 eksikliği olan 8 vaka daha tanımlanmıştır. Bu hastalığın karakteristik bulguları, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar ile kombine T ve B hücre eksikliği ve EBV ilişkili lenfoproliferasyonu içerir. Bu sunuda RASGRP1 eksikliğinde ilk kez yapılan allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonuçları bildirilmektedir.

Vaka sunumu: 4 yaşındaki erkek başta pnömoni olmak üzere tekrarlayan enfeksiyonlar ve bronşektazi ile hastanemize başvurmuştur. Aralarında akrabalık olan anne ve babanın 9. çocuğu olarak doğan hastanın üç kardeşinin muhtemelen immünyetmezlik ilişkili, enfeksiyonlar nedeniyle kaybedildiği öğrenilmiştir. Hastanın izlemi sırasında büyüme geriliği, parmaklarda çomaklaşma geliştiği saptanmıştır. Hastaya 8 yaşında ağır bronşektazi ve kollaps nedeni ile sağ orta ve alt lobu içeren pulmoner lobektomi operasyonu yapılmıştır. 12 yaşında idiopatik CD4+ lenfopeni nedeniyle aylık intravenöz immünglobülin tedavisi başlanmıştır. 15 yaşında adenoidektomi materyalinden düşük-grade Epstein-Barr virus-ilişkili B hücreli lenfoma tanısı konmuş olan hastada kemoterapi ile remisyon sağlanmıştır. Detaylı immünolojik analizler sonrası (Kaan Boztuğ, CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences), hastada hücre iskeleti dinamiğinin bozulması ile immünyetmezliğe yol açan RASGRP1 eksikliği saptanmıştır.

Hastaya 16 yaşında HLA tam uyumlu kuzeninden HKHT yapılmıştır. Ağır komorbiditeler nedeniyle; busulfan (2,8 mg/kg, iv), fludarabin (180 mg/m²) ve antitümör globulini (30 mg/kg; fresenius) içeren azaltılmış yoğunluktaki rejim tercih edilmiştir. Graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi için siklosporin A ve metotreksat kullanılmıştır. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılmış olup hastaya verilen CD34⁺ hücre sayısı 1,6x10⁶/kg'dır. Nötrofil engraftmanı transplant sonrası +20 ve trombosit engraftmanı +21. günlerde gerçekleşmiştir. Transplantasyon sonrasında hastada, akut/kronik GVHH ve venoöklüzif hastalık gözlenmemiş olup, +8.günde gelişen akciğer enfeksiyonu geniş spektrumlu antibakteriyel ve antifungal ilaçlar ile tedavi edilmiştir. Donör kimerizmi +3. ayda %96 ve +6. ayda %100 olarak bulunmuştur. Transplant sonrası ilk 18 ayda hasta

toplam 5 kez pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılmıştır (3-14 gün arası). Bundan sonraki süreçte hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonu olmamıştır. Hastanın transplant sonrası +44. ayda hastalıklı ve IVIG ihtiyacı olmaksızın, tam donör kimerizmi ile takibine devam edilmektedir.

Sonuç: Hayatı tehdit edici enfeksiyonlarla seyreden ve kanser riski taşıyan RASGRP1 eksikliğinde HKHT küratif bir tedavi yöntemidir. Literatürde EBV pozitif lenfoma ile olog nakil yapılan RASGRP1 eksikliği olan iki hasta bildirmiştir. Sunulan olgu RASGRP1 eksikliği nedeniyle HKHT yapılan ilk vakadır.

Anahtar Kelimeler: RASGRP1 eksikliği, transplantasyon

Kaynaklar

1. Salzer E, Cagdas D, Hons M, et al. RASGRP1 deficiency causes immunodeficiency with impaired cytoskeletal dynamics. Nat Immunol. 2016;17:1352-1360.
2. Somekh I, Marquardt B, Liu Y, et al. Novel Mutations in RASGRP1 are Associated with Immunodeficiency, Immune Dysregulation, and EBV-Induced Lymphoma. J Clin Immunol. 2018;38:699-710.

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

PS-06

Referans Numarası: 72

OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA RDW İLE ENGRAFTMAN İLİŞKİSİ

Ayşe Hilal Eroğlu Küçüközlü, Cem Selim, Ali Zahit Bolaman, İrfan Yavaşoğlu

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji B.d.

Giriş: Eritrosit dağılım genişliği(RDW), rutin kan tetkiklerinde ölçülebilen ve anemi ayırıcı tanısında sık kullanılan bir parametredir. Son zamanlarda multiple myelom, diffüz büyük B hücreli lenfoma,KLL ve KML gibi hematolojik malignitelerde prognostik faktör olabileceğiyle ilgili çalışmalar mevcuttur(1). Bu çalışmada olog hematopoietik kök hücre nakli(OHKHN) yapılan hastalarda RDW ile nötrofil ve trombosit engraftmanı arasında ilişki olup olmadığını ve engraftmanı öngörmeye RDW'nin bir belirteç olarak kullanılıp kullanamayacağını göstermeyi amaçladık.

Metod: Çalışmaya Nisan 2009 ile Aralık 2019 tarihleri arasında merkezi-mizde OHKHN yapılan 18 yaş üstü toplam 164 hasta alındı. Engraftman yetmezliği, nötrofil ve trombosit engraftmanının nakilin 28. gününden sonra olması ya da hiç olmaması olarak kabul edildi. Nakil öncesi RDW için nakil günü değerleri, nakil sonrası RDW için ise nakilin 30. Günü bakılan değerler kullanıldı. SPSS Statistics 18 kullanılarak veriler analiz edildi. Spearman's Rho test ve Mann-Whitney test kullanıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen hastaların 96'sı multiple myelom, 50'si lenfoma, 13'ü akut miyeloid lösemi(AML), 4'ü waldenström makroglobulinemi ve 1 tanesi primer amloidoz tanılıydı. Parametreler arasındaki ilişki tüm hastalarda ve tanıya göre alt grup analizi şeklinde yapıldı. Nakil öncesi ve sonrası RDW değerleri ile nötrofil-trombosit engraftman günü arasındaki ilişki Tablo-1'de özetlendi. Tüm hastalarda nakil öncesi RDW ortalaması 15,64±2,31 ve nakil sonrası RDW için ise nakilin 30. Günü bakılan değerler kullanıldı. SPSS Statistics 18 kullanılarak veriler analiz edildi. Spearman's Rho test ve Mann-Whitney test kullanıldı.

Multiple myelom tanılı hastalarda nakil öncesi RDW ortalaması 15,40±1,95, nakil sonrası 16,01±2,93 idi. Nakil öncesi RDW ile nakil sonrası RDW arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı(p<0,001). Nakil sonrası RDW ile nötrofil ve trombosit engraftman yetmezliği arasında anlamlı bir ilişki saptandı(sırasıyla p=0,034 ve p=0,003). Nakil öncesi ve sonrası RDW ile hastanede yatış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı(sırasıyla p=0,15 ve p=0,22). Nakil öncesi ve sonrası RDW ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı(sırasıyla p=0,33 ve p=0,45).

Lenfoma tanılı hastalarda nakil öncesi RDW ortalama 15,66±2,49 , nakil sonrası ise 15,28±2,63 idi. Nakil sonrası RDW ile trombosit engraftman yetmezliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı(p=0,018). Nakil sonrası RDW ile hastanede yatış süresi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu(p=0,005). Nakil öncesi ve sonrası RDW ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı(sırasıyla p=0,94 ve p=0,86).

AML tanılı hastalarda nakil öncesi RDW ortalama 17,64±3,20 iken, nakil sonrası 14,85±1,71 idi. Nakil öncesi ve sonrası RDW ile nötrofil ve trombosit engraftman yetmezliği, hastanede yatış süresi, nötrofil ve trombosit engraftman günü arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tartışma: Multiple myelom tanılı grupta nakil sonrasında RDW değeri ile nötrofil ve trombosit engraftman arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Nakil sonrası RDW düzeyleri ile nötrofil ve trombosit engraftman yetmezliği arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Lenfoma tanılı grupta ise nakil sonrası RDW değerleri ile trombosit engraftman yetmezliği, hastanede yatış süresi, nötrofil ve trombosit engraftman günü arasında anlamlı bir ilişki saptandı. AML tanılı grupta hiçbir parametrede anlamlı ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızda ise tüm hasta gruplarına bakıldığında OHKHN sonrası RDW düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı, RDW'deki bu azalma ile engraftman yetmezliği ve engraftman günü arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış olup sağkalım açısından bir fark saptanmamıştır. Günlük rutin tetkiklerimizde değerlendirebildiğimiz RDW, nakil hastalarında engraftmanı öngörmeye kullanılabilecek basit bir laboratuvar yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Rutin pratiğimizde kullanılabilmesi ve klavuzlara geçebilmesi açısından destekleyici çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: olog hematopoietik kök hücre nakli, RDW, engraftman

Kaynaklar

1. Lisha Ai, Shidai Mu and Yu Hu. Prognostic role of RDW in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. Ai et al. Cancer Cell Int (2018) 18:61.

Tablo 1. Nakil öncesi ve sonrası RDW değerleri ile Nötrofil-Trombosit engraftman günü arasındaki ilişki

	Tüm hastalık grupları			Multiple Myelom			Lenfoma			AML		
	N	P	R	N	P	R	N	P	R	N	P	R
Nakil öncesi RDW - Nötrofil engraftman günü	164	0,92	0,008	96	0,38	-0,093	50	0,61	0,073	13	0,93	0,027
Nakil öncesi RDW - Trombosit engraftman günü		0,72	-0,03		0,69	-0,044		0,85	0,028		0,32	-0,493
Nakil sonrası RDW - Nötrofil engraftman günü		0,001	-0,421*		0,001	-0,405*		0,001	-0,526*		0,64	-0,158
Nakil sonrası RDW - Trombosit engraftman günü		0,001	-0,428*		0,003	-0,316*		0,001	-0,482*		0,42	-0,406

N:Hasta sayısı, P:p değeri (<0,01 anlamlı), R: Korelasyon katsayısı, *:orta düzeyde ilişki

İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Makrofaj

PS-07

Referans Numarası: 50

DNA LİGAZ IV EKSİKLİĞİ OLAN BİR ÇOCUK HASTADA NONMYELOBLASTİK REJİM İLE BAŞARILI HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Baris Kuskonmaz^{1,2}, Şule Ünal Cangül¹, Selin Aytac Eyüpoğlu¹, Fatma Gümrük¹, Duygu Uçkan Çetinkaya^{1,2}

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Pediatrik Kit Ünitesi

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: DNA ligaz IV eksikliği, nadir görülen, otozomal resesif geçiş gösteren radyosensitif bir ağır kombine immünyetmezlik formudur. DNA ligaz IV geninde (LIG 4 geni) hipomorfik mutasyon sonucu ortaya çıkar. Klinik bulgular, mikrosefali, büyüme geriliği, tipik yüz görünümü (kuşa benzer yüz görünümü, mikrogna, uzun burun), büyüme geriliği, kemik iliği yetmezliği sonucu gelişen pansitopeniyi içerir. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) bu hastalar için küratif bir tedavi yöntemidir. Bu sunumda LIG4 eksikliği olan bir çocuk hastada HKHT'ü rapor edilmiştir.

Vaka sunumu: Yaygın ekimozları nedeni ile hastanemize başvuran 3.5 yaşında erkek hastanın, özgeçmiş ve soygeçmişinden, 30 haftalık gebelik sonrası 1000 gram olarak doğduğu, tekrarlayan üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonları olduğu, anne baba arasında birinci derece akrabalık olduğu öğrenilmiştir. Fizik muayenede, boy ve vücut ağırlığının <3p olduğu, mikrosefali, belirgin burun kemiği, bilateral epikantus ve inguinal hernisi olduğu saptanmıştır.

Tam kan sayımında hemoglobin 14.1 g/dl, lökosit 3200/mm³, MCV 90 fl, trombosit 86.000/mm³, absölu nötrofil sayısı 900/mm³ olarak bulunmuştur. Hastanın, benzer fizik muayene bulgularına sahip olan ablası da pansitopeni nedeni ile hastanemizde değerlendirilmiş, ve her iki kardeş de, moleküler olarak doğrulanmış, LIG4 eksikliği tanısı almıştır. Hastanın

ablasına HKHT'ü yapılmış fakat rejeksiyon ile sonuçlanması nedeni ile ikinci transplantasyon yapılmış ve tam donör kimerizmi ile uzun süreli hastalısız yaşam elde edilmiştir (bu vaka ayrıca yayınlanmıştır).

Hastanın izleminde, progresif kemik iliği yetmezliği gelişmesi nedeniyle 8.7 yaşında HLA uyumlu babasından HKHT'ü yapılmıştır. Hazırlık rejimi olarak fludarabin (175 mg/m²), siklofosfamid (40 mg/kg), antitimosit globulini (30 mg/kg; Fresenius) içeren nonmiyeloablatif hazırlık rejim kullanılmıştır. Siklosporin A ve metotreksat (10 mg/m²/day; day +1, +3, +6) graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi için verilmiştir. Kök hücre kaynağı olarak, donör tercihi nedeniyle, periferik kan kullanılmış olup hastaya verilen CD34⁺ hücre sayısı 6.0x10⁶/kg'dır. Nötrofil ve trombosit engraftmanları +14. günde elde edilmiştir. Transplant sonrası birinci ayda kimerizm analizi %96 ve altıncı ayda %98 olarak bulunmuştur. Akut/kronik GVHH, venooklüzif hastalık, CMV reaktivasyonu gözlenmemiştir. Transplant sonrası 9.8 yıllık izleminde komplikasyon gelişmeyen hastada tam donör kimerizmi ile hastalısız yaşam elde edilmiştir.

Sonuç: DNA tamir bozukluklarında toksisite riskinde artış nedeniyle, LIG4 eksikliğinde hazırlık rejimi seçimi özel önem taşır. Literatürde, bu hastalarda farklı tipte hazırlık rejimleri kullanıldığı görülmektedir. Sunulan hastada nonmiyeloablatif özellikte hazırlık rejimi tercih edilmiş ve tam donör kimerizmi ile hastalısız yaşam elde edilmiştir. LIG4 eksikliğinde hangi tip hazırlık rejiminin tercih edilmesi gerektiği konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: DNA ligaz IV eksikliği, transplantasyon

Kaynaklar

- Slack J, Albert MH, Balashov D, et al. Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:322-328
- Unal S, Cerosaletti K, Ucan-Cetinkaya D, et al. A novel mutation in a family with DNA ligase IV deficiency syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53:482-484.

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

PS-08

Referans Numarası: 59

PEARSON SENDROMU TANILI BİR HASTADA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Gülsün Tezcan Karasu¹, Vedat Uygun², Hayriye Daloğlu³, Seda İrmak Öztürkmen³, Akif Yeşilipek³

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

²Istinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medicalpark Antalya Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi

³Medicalpark Antalya Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi

Diamond-Blackfan Anemisi (DBA) ve Pearson Sendromu (PS), ağır konjenital anemi ve hematolojik olmayan diğer bazı bulgularla ortak özellikler taşıyan iki önemli hastalıktır. Bu sunumda ilk Tanısı DBA olan ancak izlemede PS tanısı alan bir hasta sunulmuştur.

Hasta solukluk nedeniyle 2 aylıkken bir merkeze başvurduktan sonra yapılan tetkiklerde hemoglobin düzeyi 2.6 gr / dl olması nedeniyle anemiye yönelik kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve eritroid seride aplazi nedeniyle DBA tanısı konmuş. Tedaviye 2 mg/kg metilprednizolon ile başlanmış ancak 4 ay sonra katarakt gelişmesi nedeniyle kesilmiş. Bu arada, RPS19 gen dizisi analizi normal olarak rapor edilmiş. Tam uyumlu kardeş donörü olan hasta 20 aylıkken kemik iliği nakli merkezimize başvurdu..

Hazırlık rejimi olarak 150 mg / m² fludarabin, 10 mg / kg tiotepa ve 30 mg / kg anti-timosit globulin (ATG-Fresenius) ile myeloablatif dozda busulfan uygulandı. Kardeşten toplanan 10 x 10⁶ / kg TNC ve 7 x 10⁶ / kg CD34 (+) içeren kemik iliği ile nakil uygulandı. GVHD profilaksisi siklosporin ve 1. 3 ve 6. günlerde 10 mg / m² metotreksat ile sağlandı.

Nakil sonrası dönemde şiddetli mukozit dışında ek sorun gelişmeyen hastanın nötrofil ve trombosit engraftmanı sırasıyla 16. ve 9. günlerde oldu. İzlemede 24. günde, hipoglisemi ve hiperammonemi ile başlayan sepsis kliniği gelişti ve laktat 10-12 mmol / L'ye yükseldi. Aynı dönemde gelişen kolestaz nedeniyle karaciğer GVHD düşünülerek siklosporin kesilip tacrolimus geçildi ve 2 mg / kg metilprednizolon eklemeye karar verildi. Genel durumu yavaş yavaş düzeldi ve kolestaz geriledi, ancak laktat seviyesi

yüksek kaldı. Hastanın metabolik sorunu olabileceği düşünülerek, DBA'ya benzer bir klinik durumu olan PS'nin taranmasına karar verildi. Nakilden önce ayrılmış DNA'dan analiz edilen çalışmada, PS lehine mitokondriyal delesyon saptandı. Hasta 69. günde GVHD düzelmiş olarak ayakta takip için taburcu edildi. Bununla birlikte, bazı sosyal problemler nedeniyle hasta başka bir şehirde takip edilmeye karar verdi ancak nakilin dördüncü ayında sepsis gelişti. Hızla kötüleşen hasta +167.günde ex oldu.

Konjenital anemi ile başvuran hastalarda, genel durum iyi ve sendromik bulgular olmasa bile sadece DBA değil, PS da taranması önerilir. Her ne kadar kemik iliği nakli PS' da da tercih edilebilen bir tedavi yöntemi olmakla beraber, takip açısından tanıyı belirlemek önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Diamond Blackfan Anemisi, Pearson Sendromu, Hematopoetik Kök Hücre Nakli

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

PS-09

Referans Numarası: 111

ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI İLİŞKİLİ NEFROTİK SENDROM

Güldane Cengiz Seval¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Şule Şengül², Önder Arslan¹, Muhi Özcan¹, Taner Demirel¹, Günhan Gürman¹, Osman İlhan¹, Hamdi Akan¹, Meral Bektaş¹, Sinem Civriz Bozdağ¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik graft versus host hastalığı (kgVHH), allojeneik hematopoetik kök hücre naklinin (AHKHN) en sık görülen geç komplikasyonudur. Uzun dönem yaşayan hastalarda %60-80 oranında gelişir ve belirgin morbidite ve mortalite nedenidir. AHKHN ilişkili böbrek komplikasyonları üç gruba ayrılmaktadır. Nakil sonrası erken dönem komplikasyonlar; septik şoka ikincil akut böbrek yetmezliği, hepatic veno-oklüzyon hastalığı veya nefrotoksitidir. Intermediate dönemde; trombotik mikroangiopatiye ikincil böbrek yetmezliği gelişebilir. AHKHN'den ay sonar en sık görülen böbrek hastalığı ise kgVHH ilişkili nefrotik sendrom (NoS) veya çoklu faktörlere bağlı kronik böbrek hastalığıdır (KBH). Biz de bu çalışmada; AHKHN sonrası GVHH bulgusu olarak glomerular patoloji geliştiren hastaların geriye dönük değerlendirilmesini hedefledik.

Hastalar ve Yöntem: Merkezimizde Mayıs 1988- Ekim 2019 yılları arasında çeşitli hematolojik hastalıklar için akraba veya akraba dışı vericiden AHKHN yapılan 1184 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. kgVHH tanısı klinik bulgular ve histolojik konfirmasyon ile yapıldı. GVHH evrelemesi; sınırlı veya yaygın olmak üzere 2015 NIH kriterlerine göre yapıldı. Nefrotik sendrom tanısı; idrarda >3,5 g/gün proteinüri varlığı ve plazma albümin düzeyinin <3 g/dl olması ile konuldu. Bütün böbrek biyopsileri standart perkütan teknik ile nefrolog tarafından yapıldı ve merkezimizde nefropatolog tarafından değerlendirildi. Nefrotik sendromun altı hastada geliştiği görüldü, hastaların demografik özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Sonuçlar: Merkezimizde çeşitli hematolojik hastalıklar nedeniyle ardışık AHKHN olan 1184 hastanın verileri değerlendirildi. Bütün hastaların içinde; 876 hastaya tam uyumlu kardeşinden, 256 hastaya akraba dışı vericiden, 36 hastaya akraba haploidentik vericiden ve 16 hastaya da kord kanından AHKHN yapıldığı görülmüştür. Hastaların %92'sinin kök hücre kaynağı periferik kandi. Nakil sonrası en az 100 gün yaşayıp kgVHH geliştiren hastaların içinden altı tanesinde nefrotik sendrom geliştiği görüldü.

Bir hastanın ALL, bir hastanın ilk kronik fazda KML, iki hastanın remisyonunda AML ve iki hastanın da ağır aplastik anemi tanıları ile nakile alındığı görüldü. Nakil ve graft bilgileri Tablo-1'de gösterilmiştir. Sadece bir hastada evre >2 akut GVHH gelişmiş olup bütün hastalarda beraberinde kgVHH (dört hastada ekstensif ve kontrollü, iki hastada ekstensif ve progresif) gelişmişti. NoS, bütün hastalarda nakil sonrası geç komplikasyon olarak ortanca 23 ayda gelişmişti. NoS tesbit edildiği zaman bütün hastaların stabil ekstensif kgVHH mevcuttu ve idame immünsüpresif tedavi kullanılmaktaydılar. Böbrek biyopsisi bütün hastalara yapıldı. Hastaların patolojik tanılar; membranöz glomerülonefrit (n=2), FSGS (n=2) ve minimal

değişiklik hastalığı (n=2). En sık görülen klinik bulgu halsizlik ve pretibial ödemdi. Laboratuvar testlerinde ortalama 6,5 gr/gün (aralık: 3,5-13 g/gün) proteinüri ve serum albümin seviyesi ortalama 2,0 g/dl (aralık: 1,2-2,9) tesbit edildi. Bütün hastalarda HBsAg ve anti-HCV antikorları negatifti. Hastalardan iki tanesi yüksek doz siklofosfamid ve metil prednizolon, iki tanesi MMF ve iki tanesi de rituksimab ile tedavi edildi. Hastaların üç tanesi takip sırasında öldü, bunlardan bir tanesinin ölüm nedeni tedaviye dirençli NoS olarak görüldü.

Tartışma: Bu tek merkez, retrospektif çalışmanın amacı, AHKHN yapılan hastalar arasında nefrotik sendrom sıklığının ve sonuçlarının belirlenmesidir. Literatürde en geniş KGVHH ilişkili NoS serisi 9 hasta içermekte olup bizim kohortumuzda da 6 hastada saptanmıştır. Nakil sonrası böbrek tutulumlu KGVHH nadir bir komplikasyonu olup KGVHH hastalarında proteinüri takibi tanıyı kolaylaştıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Nefrotik Sendrom, Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli, kronik GVHH

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Hasta No	Yaş, yıl	Tanı	Alıcı/verici Cinsiyeti	Verici Tipi	Hazırlama rejimi	Kök hücre kaynağı	GVHH profilaksisi
1	21	AML	K/K	MUD	Bu-Cy	PK	CSA+Mtx
2	21	Ağır aplastik anemi	E/K	MUD	Cy-ATG	Kİ	CSA+Mtx
3	57	KML	K/K	MUD	Flu-Bu-ATG	PK	CSA+MMF
4	52	AML	E/A	MUD	Flu-Bu-ATG	PK	CSA+Mtx
5	24	Ağır aplastik anemi	E/E	MUD	Cy-ATG	Kİ	CSA+Mtx
6	57	ALL	K/K	MUD	Flu-Bu-TBH00	PK	CSA+Mtx

■ Aplastik Anemi

PS-11

Referans Numarası: 97

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN APLASTİK ANEMİLİ HASTADA NADİR BİR MUTASYON: MECOM

İkbal Ok Bozkaya, Özlem Arman Bilir, Melek Işık, Mehtap Kanbur, Namık Yaşar Özбек

Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

MECOM'daki (MDS1 ve EVI1 kompleks lokusu) heterozigot mutasyonların nadir görülen bir konjenital amegakaryositik trombositopeni ve radyoular sinostoz birlikteliğine neden olduğu bildirilmiştir (1). Literatürde MECOM heterozigot mutasyon saptanan yaklaşık 23 vaka raporlanmış olup prezentasyon farklılıkları mevcuttur (1-3). Aplastik anemi nedeniyle iki kez immün supresif tedavi alan hastanın radyoular sinostozu farkedilip MECOM mutasyonu çalışılan vaka sunulmuştur.

Olgu: 10 yaşında kız hasta, 2 yıl önce aplastik anemi tanısı olarak 2 kez immünsupresif tedavi verilmiş. Hematopoietik kök hücre nakli yapılması için hastanemize sevk edilmişti. Hastanın öyküsünde gelişimsel kalça displazisi olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde supinasyon-pronasyon hareket kısıtlılığı olması nedeniyle çekilen önkol graflerinde radyoular sinostoz saptandı (Şekil 1). Kemik iliği biyopsisinde megakaryosit görülemediği üzerine radyoular sinostozlu amegakaryositik trombositopeni (ATRUS) ön tanısıyla genetik çalışma yapıldı. Hannover'da Dr. Germeshausen tarafından MECOM geninin 11.intronunda heterozigot mutasyon saptandı. Fludarabin, siklofosfamid, antitimosit globülininden oluşan hazırlık rejimi sonrasında 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden 5×10^6 CD34 içeren periferik kök hücre verildi. Graft versus host profilaksisi olarak kısa metotreksat ve siklosporin verildi. Nötrofil engraftmanı +16, trombosit engraftmanı +23. günde oldu. Nakil sürecinde invazif fungal enfeksiyonu olması nedeniyle uzun süre vorikanozol tedavisi verildi. Birinci, 3, 6, 12 ayda %99 donör kimerizmi olarak raporlandı. Hastanın 3.ayda kreatinin artışı ve tansiyon yüksekliği başladı. Tansiyon yüksekliği ACE inhibitörü, beta bloker ve anjiotensin II reseptör antagonisti kullanılarak kontrol altına alınabildi. İdrarda 70 mg/m²/saat protein atılımı da olduğu için böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucu glomerüllerde mikroanjiyopatik değişiklikler olarak raporlandı. Hasta 15. ayında tekli antihipertansif ile takip edilmektedir.

Sonuç: Aplastik anemi nedeniyle nakil yapılması için sevk edilen hastanın genetik çalışmasında kalıtsal bir hastalığı olduğu anlaşılmıştır. Nakil öncesinde idiopatik aplastik anemi düşünüldüğü için 2 kez immünsupresif tedavi almıştı. Bu nedenle hastaların daha ayrıntılı incelenmesi, gerektiğinde genetik çalışmaların genişletilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aplastik anemi, MECOM, ATRUS, amegakaryositik trombositopeni

Kaynaklar

1. Germeshausen M, Ancliff P, Estrada J, et al. MECOM-associated syndrome: a heterogeneous inherited bone marrow failure syndrome with amegakaryocytic thrombocytopenia. Blood Adv 2018; 2 (06) 586-596
2. Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, et al. Mutations in MECOM, encoding oncoprotein EVI1, cause radioular synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia. Am J Hum Genet. 2015;97(6):848-854.
3. Thompson AA, Nguyen LT. Amegakaryocytic thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis are associated with HOXA11 mutation. Nat Genet. 2000;26(4):397-398.



Resim 1. Proksimal radioular sinostoz

■ Hematopoietik Kök Hücreler

PS-13

Referans Numarası: 15

HAPLOİDENTİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ANİ GÖRME KAYBI İLE KARAKTERİZE WERNİCKE ENSEFALOPATİSİ TANILI BİR OLGU

Yakup Ünsal¹, Güler Delibalta², Serdar Bedii Omay¹, Mahmut Erol³

¹Özel Emsey Hospital Hematoloji Ve Erişkin Kök Hücre Nakil Merkezi

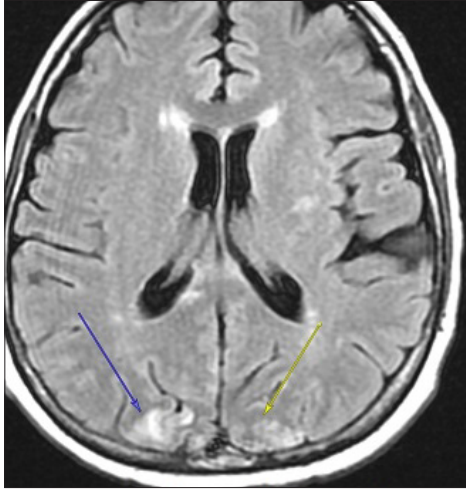
²Özel Emsey Hospital Enfeksiyon Hastalıkları

³Özel Emsey Hospital Radyoloji

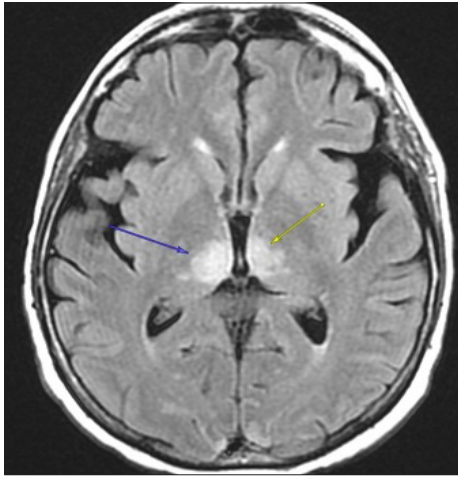
Wernicke ensefalopatisi (WE); B1 vitamin (Tiamin) eksikliği nedeniyle meydana gelen okülomotor bozukluk, ataksi ve mental bozuklukla karakterize nöropsikiyatrik bir sendromdur. En sık kronik alkol kullanımında olmak üzere malabsorbsiyon, pankreatit, gastrektomi, kemoterapi, siroz, hemodiyaliz, malignensi gibi klinik durumlarda ortaya çıkmaktadır. Olgumuz AML tanısıyla haploidentik allojenik kök hücre nakli sonrası uzun dönem oral alım yetersizliği nedeniyle ani görme kaybı ile ortaya çıkan wernicke ensefalopatisi tanılı 51 yaşında kadın hastadır.

Sonuç olarak; Özellikle Gastrointestinal toksisitesi yüksek olan kemoterapi rejimleri ve miyeloablative hazırlık rejimi ile yapılan nakiller sonrasında uzun süreli oral alım yetersizliği gelişebilmektedir. Böyle durumdaki hastalarda ortaya çıkan nörolojik semptomlar da ayırıcı tanıda wernicke ensefalopatisi düşünülmeli ve replasman tedavisine hemen başlanmalıdır.

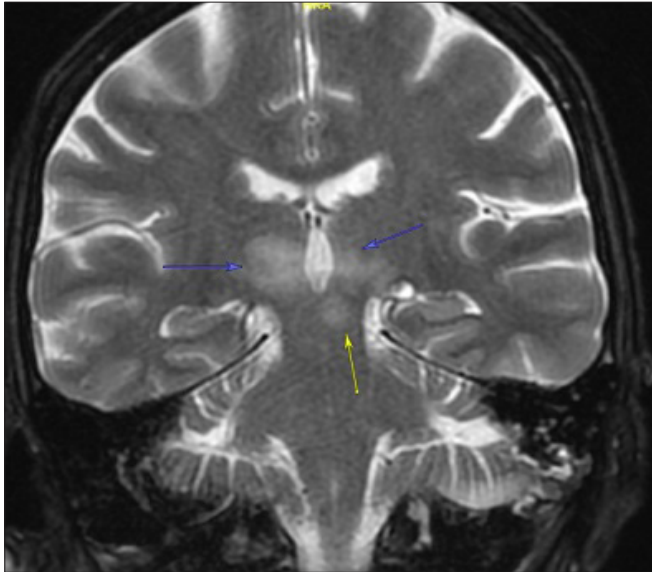
Anahtar Kelimeler: Wernicke ensefalopatisi, Haploidentik nakil, Oral alım yetersizliği



Resim 3. Oksipital lezyonlar (Axiller T2 Flair)



Resim 2. Bilateral talamik lezyonlar (Axiller T2 Flair)



Resim 1. Bilateral talamik lezyonlar (Coronal T2)

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

PS-15

Referans Numarası: 80

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKİLİ UYGULANAN MULTİPLE MİYELOM HASTASINDA GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI TABLOSUNUN YÖNETİMİ VE İZLEMİ

Ufuk Demirci, Volkan Baş, Sedanur Karaman, Mehmet Baysal, Hakkı Onur Kırkızlar, Elif Gülsüm Ümit, Ahmet Muzaffer Demir

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) allojenik kök hücre naklinin (AKHN) ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden en önemli yan etkisidir. GVHH donör T hücrelerinin alıcının alloantijenlerini tanıması sonrasında sitotoksik etkileri ve proinflamatuvar sitokinleri ile meydana gelir. Otoimmündür. GVHH AKHN sonrasında sık olmakla birlikte otolog kök hücre nakli (OKHN) sonrasında da izlenebilir (1,2).

Vaka: 67 yaş, kadın, Tıp 2 DM ve hipertansiyon tanıları mevcut hasta anemisi ve kreatinin yüksekli nedeniyle değerlendirildi. ISS3 lambda hafif zincir MM tanısı konuldu. VCD kemoterapisi başlandı. 3 kurs tedavi sonrasında tam yanıt saptanan hastaya otolog kök hücre nakli (OKHN) yapıldı. Hastanın nakil sonrasında nakil merkezinde kan grubu uyumlu ışınlanmış, filtrelenmiş 1 ünite trombosit aferezi ve 2 ünite eritrosit süspansiyonu verilme öyküsü mevcut. Nakilin 45. Gününde akut böbrek hasarı, günde yaklaşık 20 kez sulu kıvamda ishal tablosu ile yatırıldı. Gaita bakışı olağan saptandı, ateş yüksekliği izlenmedi. Ciltte yaygın skuamöz döküntüler izlendi. Sıvı replasmanı ile ishali gerilemedi, endokolonoskopi yapıldı. Kolonoskopide transfers kolonun ortalarına kadar diffüz ödem, eritem ve dokunmakla desukame olan fragil izlendi. GVHH düşünüldü, 100 mg prednisolon başlandı. Hemodializ uygulandı. Kolonoskopi patolojisi Grade IV akut GVHH ile uyumlu saptandı. CMV-DNA düzeyi 1150000 kopya/ml olarak saptandı, gansiklovir başlandı. İshal tablosu gerilemeyen hastaya endikasyon dışı ile Ruksolitininib 15 mg 2x1 başlandı. Solunum sıkıntısı olması nedeniyle yoğun bakım ünitesine devir edildi. OKHN 60. Günde exitus oldu.

Tartışma: Otolog GVHH oto reaktif CD8 + T hücrelerin MHC Klas II anti-jenleri tanınmasıyla başlayan otoimmün bir olaydır. Etiyolojisinde 2 hipotez mevcuttur. Birincisi otoreaktif T hücrelerin transplant sonrası dominant kalması ikincisi ise mikrokimerik ya da allojenik T hücrelerin varlığıdır. Hastaların aldığı tedaviler diğer otolog GVHH nedenleri olduğu düşünülmektedir. Özellikle lenalidomid ve pomalidomidin T-reg proliferasyonunu inhibe etmesi ve bortezomib alan hastalarda Th17 düzeyini artırarak apoptozise neden olması bunu akla getirmektedir (1,3).

Multiple Miyelom, NHL, meme kanseri nedeniyle OKHN yapılan hastalarda, 2. OKHN olanlarda, öncesinde çoklu kemoterapi rejimi alanlarda, kadınlarda, yüksek CD34 + kök hücre dozu infüze edilenler hastalarda, OKHN sonrasında yüksek ALC seviyeleri elde edilenlerde ve transplantasyon öncesi tedavilerde bortezomib, lenalidomid, pomalidomid ve alemtuzumab kullanılanlarda otolog GVHH daha sık görülmektedir. Ateş, eritematöz cilt döküntüleri, karaciğer yetmezliği, bulantı, kusma, ishal, kardiak olmayan periferik ödem, bronşiolitis obliterans organize pnömoni ile gelebilir. Şiddeti değişkenlik gösterir. Sıklıkla kortikosteroid tedavisi ile geriler. Akut, kronik ya da tekrarlayan şekillerde görülebilir (1,4).

Otolog GVHH cilt, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğer ve renal tutulum ile görülebilir. GİS tutulumları olan hastalar bulantı, kusma, kilo kaybı, disfaji, karın ağrısı ve ishal ile başvurabilir. GİS patoloji bulgularında mukozal inflamasyon, ülserasyon, kript hücrelerinde apoptoz, fibrotik değişiklikler lenfosit infiltrasyonu ve mononükleer hücreler saptanabilir. İlk tedaviyi steroidler oluşturur ve tedaviye iyi yanıt alınır. Vakit kaybetmeden steroid tedavisi başlanmalıdır. Yanıtsız vakalarda Rituksimab, Siklofosamid, yüksek doz IVIG tedavileri kullanılabilir (1,5,6).

Bizde tedavide steroidi zaman kaybetmeden başladık, cevap alamamamızın ardından Ruksolitininib ekledik. Hastalarda otolog GVHH tablosunun ön planda gerçekleştirilen OKHN bağlı olduğunu düşünmekle birlikte, nakil sonrasında uygulanan kan transfüzyonuna bağlı GVHH oluşabileceği

göz ardı edilmemelidir. Hastamızdan nakil öncesinde kan transfüzyonu öyküsü yoktur ancak nakil sonrasında transfüzyon yapılmış. Işınlanmış ve kan grubu uyumlu transfüzyon olsa da kan transfüzyonuna bağlı GVHH tablosu dışlanamamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multiple Miyelom

Kaynaklar

1. Kanfar S and Al-Anazi KA. Autologous Graft Versus Host Disease: An Updated Review. Ann als of Stem Cells and Regenerative Medicine. 2018; 1(1): 1002
2. Hammamia M.B, Talkin R, Al-Tae A.M, et al. Autologous Graft-Versus-Host Disease of the Gastrointestinal Tract in Patients With Multiple Myeloma and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gastroenterol Res. 2018;11(1):52-57
3. Batra A, Cottler-Fox M, Harville T, et al. Autologous Graft versus Host Disease: An Emerging Complication in Patients with Multiple Myeloma. Bone Marrow Research. 2014
4. Fidler C, Klumpp T, Mangan K, et al. Spontaneous graft versus host disease occurring in a patient with multiple myeloma after autologous stem cell transplant. Am J Hematol. 2012 Feb;87(2):219-21
5. Holbro A, Abinun M, and Daikeler T. Management of autoimmune diseases after haematopoietic stem cell transplantation. British Journal of Haematology, 2012
6. Gomez V.E, Garcia-Gutierrez V, Corral L.L, et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. Bone Marrow Transplantation. 2019

daha net anlaşılması için kontrollü klinik çalışmalara ve uzun dönem verilerine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Graft Versus Host Hastalığı, Ruxolitinib

Kaynaklar

- Zeiser R., Burchert A., Lengerke C., et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: A multicenter survey. Leukemia, 2015
- Neumann T., Schneidewind L., Weigel M., et al Ruxolitinib for Therapy of Graft-versus-Host Disease. BioMed Research International, 2019

Tablo 1.

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Tam	Verici Tipi	Önce-Hasta HLA uyumu	Allograft CD3+ hücre sayı /kg	Hastalık Rejimi	Profilaksi	Günlük ilaç	Günlük (tip-derece, tutulum)
1	67	Erkek	AML-M2	Akraba dışı	12/12	3,08	Non-Miyeloblastif (FLU-MEL)	Mtx+CA+ATG	D+46 D+115	Akut (III. derece - GS) (Derin+GS+Karaciğer)
2	33	Erkek	Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma	Akraba, Kadın	9/10	2,65	Non-Miyeloblastif (FLU-MEL)	Mtx+CA	D+11	Kronik (Siddetli) +Akut (III. derece) (Derin+Karaciğer+GS+Akciğer)
3	30	Kadın	B Hücreli ALL	Akraba, Erkek	10/10	7,26	Non-Miyeloblastif (FLU-BU)	Mtx+CA	-	Kronik (Siddetli) (Derin+GS+Lökosit)
4	58	Erkek	AML-M1	Akraba, Kadın	12/12	0,45	Non-Miyeloblastif (FLU-BU)	Mtx+CA	D+37	Kronik (Siddetli) + Akut (III. derece - Karaciğer) (Derin+Karaciğer+Derin+Akciğer)
5	20	Erkek	Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma	Akraba, Erkek	10/10	1,9	Non-Miyeloblastif (FLU-BU)	Mtx+CA	D+48	Akut (III. derece - GS) (Derin+GS)
6	30	Erkek	AML-M4	Akraba dışı	10/10	1,2	Miyeloblastif (BU-CY)	Mtx+CA+ATG	D+32	Akut (III. derece - Karaciğer) (Derin+Karaciğer)

Tablo 2

Hasta No	Ruhs. Öncesi tedavi	Birlikte kullanılan ilaçlar	Akabin	Ruhsolitinib Dosis mg/kg	Ruhsolitinib kullanma süresi (ay)	Süre	İzlem
1	KS UDCA Rufinamid	Ruhsolitinib KS tedavisi UDCA Rufinamid	30	10	2	Tam remisyon, tedavi sonrası	Yüksek dozda tedavi
2	KS CA MMF ECP UDCA Rufinamid	Ruhsolitinib KS tedavisi CA tedavisi MMF tedavisi UDCA Rufinamid	30	10	7	Tam remisyon, tedavi sonrası	Yüksek dozda tedavi
3	KS CA MMF ECP Rufinamid	Ruhsolitinib KS tedavisi MMF tedavisi ECP	30	10	8	Yüksek dozda tedavi	Aktif
4	KS MMF ECP UDCA Rufinamid	Ruhsolitinib KS tedavisi MMF tedavisi ECP tedavisi UDCA	30	10	8	Tam remisyon, tedavi sonrası	-
5	KS CA	Ruhsolitinib KS	30	10	8,5	Ruhsolitinib sonrası, tedavi	Siklosporin
6	KS	Ruhsolitinib KS tedavisi ECP UDCA Rufinamid	30	10	10	Kronik remisyon, tedavi sonrası	-

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

PS-16

Referans Numarası: 152

KORTİKOSTEROİDE DİRENÇLİ GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI NEDENİYLE RUKSOLİTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Tuğrul Elverdi¹, Beyza Tükek², Deniz Özmen¹, Umut Yılmaz¹, Selin Küçükyurt Kaya¹, Abdülkadir Erçalıkan¹, Nurgül Özgür Yurttaş¹, Tuba Özkan¹, Ayşe Salıhoğlu¹, Ahmet Emre Eşkan¹, Şeniz Öngören¹, Zafer Başlar¹, Muhlis Cem Ar¹, Teoman Soysal¹

¹İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd – Hematoloji Bd

²İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd

Graft versus host hastalığı (GvHH) allojenik kök hücre nakli (AKHN) ardından sık görülen ve hayatı tehdit eden komplikasyonlardan biridir. AKHN sonrası akut GvHH görülme sıklığının %20 ile %60 aralığında olduğu bildirilmektedir.

Akut GvHH'nın tedavisinde en sık kullanılan ilk seçenekler kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleridir. Kortikosteroidlere dirençli GvHH'nın yönetimi henüz çözülebilmemiş bir konu değildir ve yeni tedavi seçenekleri için araştırma konusudur. Zeisser ve arkadaşlarının 2015'te yayınladığı bir çalışmada dirençli GvHH olgularında, JAK-1/2 inhibitörü olan ruksolitinibin etkin bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmüştür(1).

Mayıs 2018-Temmuz 2019 arasında 6 hastada kortikosteroidlere dirençli GvHH (akut veya kronik) nedeniyle almakta oldukları tedavilere ruksolitinib eklendi. Ruksolitinib öncesinde başlanmış olan ilaçların dozları kesilmek amacıyla uygun koşullarda azaltıldı. İki kişi akraba dışı verici (#1, #6), biri hariç (#2) tamamı HLA tam uyumlu AKHN uygulanmış olan hastaların klinik bilgileri Tablo 1 ve Tablo 2'de özetlenmiştir. Altı hastanın beşinde ruksolitinib tedavisi altında olumlu klinik yanıt görülmüştür(#1, #2, #4, #5, #6). İki hastada gastrointestinal ve karaciğer tutulumlarında tam yanıt alınmıştır(#1, #4). Bir hastada ruksolitinib tedavisi altında primer hastalık (Hodgkin Lenfoma) nüksü gözlenmiş ve ruksolitinib kesilmiştir(#2). Bir hastada ruksolitinib ile hedeflenen GvHH yanıtı elde edilememiş(#3), başka bir hastada da ruksolitinib tedavisi altında CMV reaktivasyonu gelişmesi üzerine ilaç kesilmiştir(#5).

Kortikosteroidlere dirençli 8 GvHH (4 akut, 3 kronik+akut, 1 kronik) olgusunun ele alındığı benzer bir çalışmada ruksolitinib kullanımı sonrası 4/8 olguda yanıt sağlanmıştır. 3 hastada tam, 1 hastada kısmi yanıt gözlenmiştir. IV. derece akut GvHH olan dört olguda da yanıt alınamamıştır(2).

Sonuç: Ruksolitinib, yan etkileri açısından iyi bir takiple uygulanabilir, umut verici bir tedavi seçeneği olarak kullanıma girmiştir. Olgularımızdaki izlenimlerimiz de bu doğrultudadır. Ancak GvHH tedavisinde uygun olgu seçimi, etkinliğinin ve güvenliğinin, doz ve uygulama şekil ve süresinin

■ Multipl Myelom

PS-17

Referans Numarası: 47

SSS TUTULUMLU MULTİPL MİYELOM'DA POMALİDOMİD VE TEMOZOLOMİD KOMBİNASYONU SONRASI ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ: VAKA SUNUMU

Ömer İkinci, Mustafa Merter

Fırat Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Multipl miyelom'da (MM) santral sinir sistemi (SSS) tutulumu oldukça nadir görülür ve kötü prognozla ilişkilidir. Bu vakalarda tedavi yaklaşımı ile ilgili fikir birliği yoktur. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) MM için tek küratif tedavi seçeneği olmakla birlikte yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle sadece seçilmiş vakalarda uygulanmaktadır.

Olgu: Kırk iki yaşında kadın hasta 5 yıl önce Ig G kappa, ISS evre 3 MM tanısı almış. Üç kür VAD ve 2 kür Vel-Dex ile kısmi yanıt alınan hastaya otolog HKHN nakli yapılmış. İki yıl sonra nüks gelişen hastaya 2 kür VCD tedavisi (kısmi yanıt) ve 2 kür VRD (çok iyi kısmi yanıt) sonrası 2. otolog HKHN uygulanmış. İkinci otolog HKHN'den 2 yıl sonra biyokimyasal olarak tam yanıtla iken baş ağrısı şikayeti ile başvuran hastaya kraniyal ve tüm spinal vertebra manyetik rezonans (MR) görüntülemesi yapıldı ve eski litik lezyonlar dışında özellikli saptanmadı. Göz dibi muayenesinde papil ödem izlendi. Bunun üzerine tanısız amaçlı yapılan lomber ponksiyonda BOS'ta akım sitometri ve sitolojik incelemelerde %80 plazma hücre infiltrasyonu izlendi. Hastaya eş zamanlı intratekal kemoterapi (KT), KRd protokolü ve SSS ışınlanması başlandı. Hastanın baş ağrısı dramatik şekilde düzeldi ve 5 kür KRd ve 6 kür intratekal KT sonrası BOS incelemesinde tutulum yoktu.

Kök hücre nakli planı yapılırken hastada şiddetli baş ağrısı, sağ gözde pitozis, şiddetli bel ve ekstremita ağrısı gelişti. Yapılan MR incelemede sol temporal lobda 18 mm çapında kitle izlendi. BOS incelemesinde plazma hücre infiltrasyonu mevcuttu. Hastaya Pom-Dex tedavisi başlandı. Fakat 2 kür sonrası yanıt yavaş olduğu ve ağrı nedeniyle hastanın kliniği kötüye gittiği için hastanın tedavisine santral sinir sistemine geçişi iyi ve alkileyici bir ilaç olan temozolomid eklendi. Bu tedavinin ilk kürü sonunda hastanın ağrı şikayeti tamamen kayboldu. Pomalidomid ve temozolomid tedavisinin 3. kürü sonrası çekilen MR stabil hastalık ile uyumlu olarak izlendi. Hastaya tam uyumlu akraba dışı vericiden thiotepa ve melfalan rejimi ile allojeneik HKHN nakli yapıldı. Naklin 1. ve 2. ayında çekilen MR incelemelerde parankimal tutulumun tamamen kaybolduğu izlendi. Hastada naklin +97. gününde refrakter grade 3 karaciğer ve gastrointestinal GVHD gelişti. Yüksek doz steroid tedavisine yanıt vermeyen hastaya fotoferez tedavisi başlandı. Hem GVHD için etkin olması hem de anti-myeloma ve santral sinir sistemine geçişinin iyi olması nedeniyle ibrutinib tedavisi başlandı. Alt gastrointestinal sistem kanaması ve sepsis nedeniyle hasta +114.günde kaybedildi.

Tartışma: Oldukça nadir görülmesi nedeniyle SSS tutulumlu MM'de standart bir tedavi yaklaşımı yoktur. Lenalidomid ve daha fazla oranda olmak üzere pomalidomid SSS'ye geçişi iyi olan ilaçlardır. Bizim vakamızda pomalidomid ile iyi klinik yanıt alınmayınca, tedaviye SSS'ye geçişi iyi olan temozolomid eklenerek kombine olarak verilmiş ve bu tedavi ile stabil hastalık elde edilmiştir. Bu tedavi kombinasyonu hastayı transplanta taşı-mada köprü görevi görmüştür. Literatüre bakıldığında pomalidomid ve temozolomid kombinasyonunun SSS tutulumlu MM'de kullanımıyla ilgili veriyi rastlanılmamıştır. Bizim vakamız bu açıdan ilktir ve bu kombinasyon hastada çalışmıştır. Sonuç olarak MM'de SSS tutulumu yönetmesi oldukça zor bir klinik durum olup bu durumda standart bir tedavi yaklaşımının olmaması, yeni nesil ilaçların SSS geçişlerinin tartışmalı olması, SSS tutulumunun çoğunlukla hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkması ve çoğunlukla sitogenetik olarak kötü risk faktörlerini de beraberinde bulundurması hasta yönetimini daha da zorlaştırmaktadır. Thiotepa'lı hazırlık rejimleri ve dikkatli GVHD takibi ile allojeneik HKHN bu hastalarda hastalık kontrolü için bir tercih olabilir. Fakat tedavi ile ilişkili mortalite nedeniyle hastaların dikkatli seçilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, SSS tutulumu, temozolamid, allojeneik kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005;18(4):673-88.
2. Nieuwenhuizen L, Biesma DH. Central nervous system myelomatosis: review of the literature. *Eur J Haematol.* 2008 Jan;80(1):1-9.
3. Majd N, Wei X, Dimopoulos A. Characterization of central nervous system multiple myeloma in the era of novel therapies. *Leuk Lymphoma.* 2016 Jul;57(7):1709-13.
4. Chen CI, Masih-Khan E, Jiang H. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol.* 2013 Aug;162(4):483-8.
5. Chang WJ, Kim SJ, Kim K. Central nervous system multiple myeloma: a different cytogenetic profile? *Br J Haematol.* 2014 Mar;164(5):745-8.
6. Katodritou E, Terpos E, Kastritis E. Lack of survival improvement with novel anti-myeloma agents for patients with multiple myeloma and central nervous system involvement: the Greek Myeloma Study Group experience. *Ann Hematol.* 2015 Dec;94(12):2033-42.
7. Gozzetti A, Cerase A, Lotti F. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients. *Cancer.* 2012 Mar 15;118(6):1574-84.

8. Greil C, Engelhardt M. Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life. *Haematologica.* 2019.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

PS-18

Referans Numarası: 145

HKHN SONRASI, KRONİK GVHH NADİR BULGUSU OLARAK GELİŞEN PNÖMATOZİS İNTESTİNALİS, SUBKUTAN AMFİZEM VE PNÖMOMEDİASTİNÜM

Burcu Akıncı, Fatma Demir Yenigürbüz, Didem Atay, Arzu Akçay, Gülyüz Öztürk

Aciabadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Altunizade Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bd

Giriş: Kronik graft versus host hastalığı (KGVHH), allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası gelişen, pek çok organı etkileyebilen, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. KGVHH çok farklı bulgular ile prezente olabilir. Burada, Grade IV AGVHH (cilt + GIS + karaciğer) sonrası KGVHH ile ilişkili bronşiolitis obliterans (BO), subkutan amfizem, pnömomediastinum ve pnömatozis intestinalis gelişen bir olgu sunulmuştur.

Olgu: 10 yaşında erkek olgu, trizomi 8 pozitif myelodisplastik sendroma sekonder gelişen akut myeloid lösemi nedeni ile tarafımıza başvurdu. Aile içi ve kemik iliği bankasından HLA tam uyumlu donörü bulunamayan hastaya annesinden alfa/beta deplezyonu yöntemi ile haploidentik kök hücre nakli yapıldı. GVHH profilaksisi siklosporin ve mikofenolat mofetil ile yapıldı. 21. günde kemik iliğinden bakılan kimerizm %100 verici olarak sonuçlandı. Onbeşinci günden sonra hastada; Grade IV cilt (Resim 1), Grade III gastrointestinal ve Grade II karaciğer GVHH gelişti. Steroid başlandı. Siklosporin tedavisi takrolimus ile değiştirildi. 6 doz 1 MU/kg mezenkimal kök hücre verildi. Yaklaşık 3. aydan sonra tam düzelmeye sağlandı. Steroid azaltılarak kesildi. Takrolimus ve mikofenolat mofetil ile devam edildi. Beşinci aydan sonra solunum bulgularında yavaş yavaş kötüleşme meydana geldi. Solunum fonksiyon testi (FEV 1 %13, FVC %26, FEV1/FVC: %53) ve HRCT'de BO ile uyumlu bulgular saptandı. Tedavisine tekrar steroid eklendi. Mikofenolat mofetil tedavisine devam edildi. Aynı dönemde takrolimusa sekonder yan etkiler de gelişmiş olması nedeni ile bu ilaç kesilerek, ruksolitinin başlandı. Tedaviye yeterli yanıt alınamaması nedeni ile posttransplant 8. ayda ekstrakorporeal fotoferez başlandı. Posttransplant 11. ayda gelişmiş olan pansitopeni ruksolitinin ile ilişkilendirildiği için, bu tedavi sonlandırıldı. Hastaya ev tipi solunum destek cihazı temin edildi.

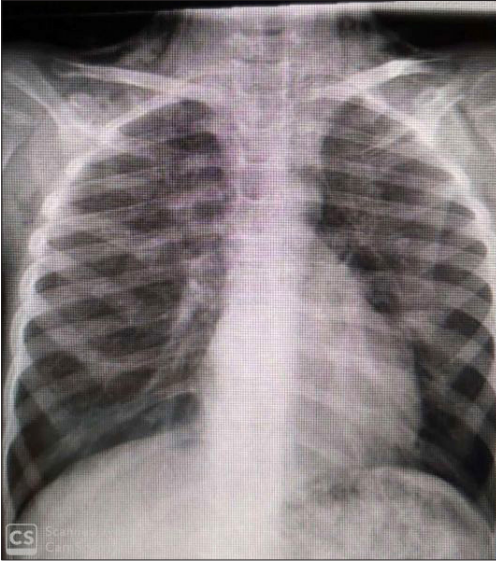
Hastanın, nakil sonrası yaklaşık 11.5 ayda karın ağrısı ve şişliği meydana geldi. Batın USG ve BT incelemesi sonrasında pnömatozis intestinalis geliştiği görüldü. Geniş spektrumlu antibiyoterapisi başlandı, cerrahi bir müdahale yapılmadı. Mevcut tablo kronik GIS GVHH ile ilişkilendirildi. Bundan yaklaşık 2 ay sonrasında, boğaz ağrısı şikayeti ile başvurdu. Sağ supraklavikular bölgeden yukarı doğru hissedilen subkutan amfizemi olduğu farkedildi (Resim 2). HRCT ile beraber pnömomediastinum da olduğu görüldü (Resim 3). Çocuk cerrahisi ve göğüs cerrahisi ile yakın takip edilen olguya cerrahi müdahale yapılması düşünüldü. Mevcut durum BO ya bağlandı. Hasta şu an postransplant 14. ayda takip edilmektedir. Amfizemi gerilemekle beraber, diğer bulgular halen devam etmektedir. Düzenli olarak fotoferez işlemlerine, ayrıca düşük doz steroid ve mikofenolat mofetil ile immunsupresif tedavisine devam edilmektedir.

Sonuç: KGVHH'nın bulguları çok çeşitli olup, BO bunun iyi bilinen bir komponentidir. Ancak; subkutan amfizem, pnömomediastinum ve pnömotozis intestinalis gibi "Hava Kaçağı Sendromları" oldukça nadir görülmektedir. Bu bulguların yönetimi çok zor olup, farklı tedavi seçenekleri denenebilir. Bu komplikasyonların hepsinin birden aynı hastada gelişmiş olması nedeni ile bu olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Graft Versus Host Hastalığı, Pnömomediastinum, Pnömatozis İntestinalis



Resim 1. Grade IV cilt GVHH



Resim 2. Subkutan Amfizem



Resim 3. Pnömomediastinum

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

PS-19

Referans Numarası: 52

SAÇLI HÜCRELİ LÖSEMİ VE PRİMER MYELOFİBROZİS BİRLİKTELİĞİNDE ALLOJENEİK NAKİL SONRASI ORTAK ETKİN TEDAVİ: RİTUKSİMABAsena Dikyar¹, Ferda Can¹, Zübeyde Nur Özkurt¹, Zeynep Arzu Yeğin¹, Nalan Akyürek², Münici Yağcı¹¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Ankara²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

Saçlı hücreli lösemi, tüm lösemilerin %2'sini oluşturmaktadır [4]. Asemptomatik hastalar tedavisiz izlenirken, tedavi endikasyonu olan hastalar için ilk seçenek kladrindir, rituksimab da tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır [1]. Primer myelofibrozis ise atipik megakaryositik hiperplazi ve kemik iliği fibrozisi ile seyreden klonal bir kök hücre hastalığıdır [2]. Sıklığı 100000'de 0.1 ile 1 arasında değişmektedir [3]. Küratif tek tedavi seçeneği olan allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AKHN) yüksek riskli hastalara önerilmektedir [2]. Allojeneik kök hücre nakli sonrası gelişen kronik graft versus host hastalığı (GVHH) önemli bir mortalite nedeni olup, steroid yanıtız vakalarda rituksimab tedavi seçenekleri arasındadır [5,6]. Bu vaka sunumunda saçlı hücreli lösemi tedavisi sonrası primer myelofibrozis tanısı alan ve allojeneik kök hücre nakli yapılan bir hastada rituksimabın hem steroid yanıtız kronik sklerotik cilt GVHH hem de eşlik eden saçlı hücreli lösemi nüksü endikasyonu için kullanımını sunulmaktadır.

Vaka Sunumu: Kırksekiz yaşında kadın hastaya pansitopeni ve splenomegali saptanarak yapılan kemik iliği biyopsisinde %70 oranında küçük oval nükleuslu sitoplazmik çıkıntılara sahip lenfoid hücre infiltrasyonu görüldü. Lenfoid infiltrasyonda CD20, TRAP, anneksin A1 pozitif olup sıklık D fokal pozitif idi. Grade 2/3 retikülün lif artışı saptandı. Saçlı hücreli lösemi tanısı konularak 1 kür Kladrin verildi. 3 ay sonra yapılan değerlendirmede kemik iliği biyopsisi normoselüler olup CD20 ile %5'in altında lenfoid hücrede boyanma görüldü, kısmi yanıt izlendi. 8 ay sonra tekrarlayan sitopeniler nedeniyle yapılan kemik iliği biyopsisinde selülarite %95, megakaryositler bizaar morfolojide izlendi. Grade 2/3 retikülün fibrozis ve minimal kollajen fibrozis saptandı. Eritropoetin normal sınırlarda ve JAK-2 mutasyonu pozitif bulundu. Primer myelofibrozis IPSS orta-2, DIPSS yüksek, DIPSS plus yüksek riskte olarak değerlendirildi. HLA tam uyumlu kardeş vericisinden Fludarabin-Melfalan hazırlık rejimi ile allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapıldı. GVHH profilaksisi mikofenolat mofetil ve siklosporin ile yapıldı. Nakil sonrası izleminde nötrofil engraftmanı +14. günde, trombosit engraftmanı +24. günde gerçekleşti, tam kimerizm sağlandı, JAK-2 mutasyonu negatifleşti. +14. ayda grade 2 sklerotik cilt GVHH saptandı. 1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolona ve 2. sırada UVA'ya yanıt alınamadı. İmatinib kademeli artırılarak 400mg/gün dozuna ulaşıldığında kronik cilt GVHH'de kısmi yanıt elde edildi. +36. ayda kemik iliği biyopsi kontrolünde retikülün veya kollajen lif artışı saptanmamasına karşın CD20 ile %20, TRAP ile %10 B lenfoid hücrede boyanma izlendi. JAK-2 mutasyonu negatifti. Saçlı hücreli lösemi nüksü olarak değerlendirilen hastaya haftalık rituksimab başlandı, 4 haftalık tedavi sonunda infiltrasyonun %5'e gerilediği saptandı. 2. Kür rituksimab ile devam edildi. Tedaviler sonunda cilde ait sklerotik alanın da %8'e gerilediği görüldü.

Tartışma ve Sonuç: Saçlı hücreli lösemi indolent seyirli bir B hücre neoplazisi olup, birinci basamakta kullanılan kladrine büyük ölçüde yanıt alınmaktadır. Saçlı hücreli lösemi ile myeloproliferatif neoplazi birlikteliği sık olmamakla birlikte hastamızda da olduğu gibi her iki hastalığın kemik iliğinde fibrozis, splenomegali ve pansitopeni bulguları örtüşebilir. Literatürde bu birlikteliğe yönelik bazı vakalar yayınlanmış olup, vakaların daha çok polistemia vera ile izlenen hastalar olduğu görülmektedir [7]. Saçlı hücreli lösemi tedavisinde tek başına rituksimab kullanılan olgularda %32 oranında tam remisyon bildirilmiştir [8]. Kronik cilt GVHH'de rituksimab ile yaklaşık %50 yanıt oranları bildirilmiştir [5,9]. Kronik GVHH tedavisinde de etkili olduğu bilinen rituksimab ortak bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir tedaviye eklenmiş ve olumlu yanıt alınmıştır. Bu hastalarda rituksimabın kullanımına, posttransplant dönemde makul yan etki profili nedeniyle, öncelik verilmesi düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Myelofibrozis, Saçlı hücreli lösemi, Rituksimab, Kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Türk Hematoloji Derneği, HematoLog 2013;3-2
2. Türk Hematoloji Derneği, HematoLog 2012;2-1
3. Mouldar, O. et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Eur J Haematol. 2014 Apr;92(4):289-97.
4. Troussard X, Cornet E. Hairy cell leukemia 2018: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. Am J Hematol. 2017 Dec;92(12):1382-1390.
5. Mohty, M. et al. Rituximab as salvage therapy for refractory chronic GVHD. Bone Marrow Transplant. 2008 May;41(10):909-11.
6. Kharfan-Dabaja MA1, Cutler CS. Rituximab for prevention and treatment of graft-versus-host disease. Int J Hematol. 2011 May;93(5):578-585.
7. Habberstad et al. Journal of Medical Case Reports. 2018; 12:105
8. Zenhäusern R. et al. Rituximab in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine (SAKK 31/98). Haematologica. 2008 Sep;93(9):1426-8.
9. Clavert, A. et al. Safety and efficacy of rituximab in steroid-refractory chronic GVHD. Bone Marrow Transplant. 2013; 48: 734–736.

■ Aplastik Anemi

PS-20

Referans Numarası: 93

PAROKSİSMAL NOKTÜRNAL HEMOGLOBİNÜRİDE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ: OLGU SUNUMU

Ayşenur Arslan, Fatma Keklik Karadağ, Nur Akad Soyer, Fahri Şahin, Güray Saydam

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) hematopoietik kök hücrede PIG-A genindeki somatik mutasyona bağlı oluşan ve edinsel gelişen benign bir klonal hastalıktır. Intravasküler hemoliz, venöz tromboz ve sitopenilerle karakterizedir. Klasik PNH tedavisinde eculizumab önemli bir tedavi seçeneği iken aplastik anemi ile seyreden PNH tedavisinde immun-supresif ajanlar kullanılabilir. Günümüzde küratif olan tek tedavi seçeneği ise allojeneik kök hücre nakli (AKHN)'dir.

Olgu Sunumu: 51 yaşında erkek hasta kliniğimize halsizlik, efor kısıtlılığı, dişeti ve burun kanaması şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenesinde kardiyak ve solunum muayenesi normaldi, lenfadenomegali ve organomegali yoktu. Zaman zaman idrar renginde koyulaşma tarifleyen hastanın tromboz öyküsü yoktu. Laboratuvar bulgularında hemoglobin:6.3 g/dL, lökosit: 3350/mm³, trombosit: 12000/mm³ saptandı, intravasküler hemoliz bulguları mevcuttu. Hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi uygulandı. Selülarite değişken olup 3/5 kısımda %5, diğer alanlarda %40 saptandı. Displazi bulgusu ya da atipik blastik hücre görülmedi. FLAER ile akım sitometrik tetkiklerinde granülositlerde %40.29, monositlerde %58.6, eritrositlerde %2.7 PNH klonu saptandı. Sık transfüzyonu ihtiyacı olan ve efor ilişkili göğüs ağrısı olan hastaya eculizumab başlandı. 6. ayda gönderilen FLAER ile granülositlerde %85.99, monositlerde %96, eritrositlerde %7.6 PNH klonu saptandı. Hemoliz kontrol altına alınan ancak pansitopenisi bulunan hastanın tedavisine siklosporin eklendi. 1 yıl sonunda pansitopenisi devam eden ve sık transfüzyonu ihtiyacı devam eden uyumlu akraba vericisi bulunmayan hastaya akraba dışı tam uyumlu vericiden allojeneik kök hücre nakli uygulandı. Hazırlama rejiminde busulfan 3.2mg/kg/gün (-7, -6), fludarabin 30mg/m²/gün (-7,-6,-5,-4,-3,-2), anti-timosit globülin 3mg/kg (-3,-2,-1) kullanıldı. Graft versus host hastalığına yönelik profilaksi metotreksat ve siklosporin ile yapıldı. 16. günde trombosit engraftmanı, 17. günde nötrofil engraftmanı gerçekleşti. Nakil sonrası 1. ayda hb: 9 g/dL, lökosit: 3350/mm³, plt: 138000/mm³dü. Hastanın replasman ihtiyacı bulunmuyordu. 30. günde FLAER çalışıldı. PNH klonu varlığı saptanmadı. Hasta nakil sonrası 2. ayda olup takip ve tedavisine devam edilmektedir.

Tartışma ve Sonuç: PNH'da eculizumab C5'e karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olup hemolizi engelleyerek transfüzyon ihtiyacını azaltarak hastanın yaşam kalitesini artıran önemli bir tedavi seçeneğidir. Hayati tehdit eden sitopeniler varlığında ise küratif tek tedavi seçeneği allojeneik kök hücre naklidir. Morbidite ve mortalitesi yüksek olması nedeniyle seçilmiş hasta grubunda uygulanan AKHN bizim hastamızda da başarılı bir şekilde uygulanmış ve 1. ayda PNH klonlarının ortadan kalktığı ve hastanın transfüzyon ihtiyacının kaybolduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, allojeneik kök hücre nakli, eculizumab

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

PS-21

Referans Numarası: 60

PEDIATRİK KEMİK İLİĞİ NAKİL ÜNİTESİNDE İZOLE EDİLEN NADİR BİR PATOJEN: RALSTONIA SPP

Burcu Çetin¹, Suna Çelen¹, Dayanat Pashayev¹, Koray Yalçın¹, Emine Kılıç¹, Aylin Aşlık¹, Gülsün Karasu¹, Vedat Uygun², Volkan Hazar², Akif Yeşilipek¹¹Medikal Park Göztepe Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul²Medikal Park Antalya Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya

Giriş: Ralstonia türleri gram negatif, aerobik, oksidaz-pozitif, non-fermantatif basillerdir. İnsanlarda nadiren enfeksiyon yaparlar ancak son yıllarda fırsatçı bir patojen olarak özellikle sağlık kuruluşlarında daha sık görülmektedir. Genellikle virülansı düşük olmasına rağmen hastaların özelliğine göre asemptomatik klinik bulgulardan sepsise kadar çok farklı şekillerde kendini gösterebilir.

Metod: Pediatrik kemik iliği nakil ünitesinde Mayıs 2019 – Ağustos 2019 tarihleri arasında nakil yapılan 9 hastada Ralstonia spp üremesi saptanmıştır.

Patojenin izole edilmesine öncelikle hastane içerisinde yeni değişime gidilmiş malzeme ve ürünlerin tespiti ile başlandı. Hasta servisinden ortam kültürü ve paketi açılmamış kataterlerden numune alındı. Ralstonia hakkında yayınlanmış çalışmalara dayanarak öncelikle sıvı solüsyonlardan yeni değişmiş serum sale ampul, distile su, batikon ve serumların ekimi yapıldı. Belirlenen numuneler kanlı agar, çikolata agar ve mac conkey agara azaltma yöntemi ile ekildi. 24 saat süre ile 35-37 derecede etüvde inkübe edildikten 24 saat sonra bir üreme gözlenmiş ise identifikasyonu yapım aşamasına geçildi (üreme henüz görülüyorsa 72 saate kadar inkübasyon devam ettirildi).

Araştırmalar sonucunda sadece 50, 100 ve 250 ml izotonik serum sıvılarında üreme gözlemlendi. Belirlenen izotonik serumların kullanımı Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından derhal durduruldu. Hastaların yakın takip ve tedavisine devam edildi.

Sonuçlar: Ralstonia spp üremesi tespit edilen hastaların 4'ü kadın, 5'i erkekti. Ortanca yaş 16 (2-17 yaş) olarak tespit edildi. Hastaların 2'sine otolog, 7'sine ise allojenik nakil uygulandı. Allojenik nakil yapılan hastaların 4'ü uyumlu akraba dışı, diğerleri haplo, uyumlu akraba ve uyumlu kardeşten nakil oldu. Kök hücre kaynağı olarak 3'ünde sadece kemik iliği, 2'inde sadece periferik kök hücre ve geri kalan iki hastanın birinde kemik iliği+kordon kanı, diğerinde ise kemik iliği+periferik kök hücre kullanılmıştır. Tüm hastaların hazırlık rejimi myeloablative olarak hazırlanmıştır.

Ralstonia spp üremesi saptanan 9 hastadan 8'inde Ralstonia pickettii üremesi gözlenirken sadece bir tanesinden Ralstonia insidiosa üremesi görülmüştür. Üremenin saptandığı kültürden alınma zamanı ortalama 4 gün (nakil sonrası 0-50 gün) olarak tespit edildi. Kültürün sonuçlanması için geçen ortalama süre 5 gündür (3-10 gün). Üreyen mikroorganizmaların direnç paterni incelendiğinde gram negatif bir basil olmasına rağmen 3 hastada amikasin direnci görülmektedir. Hastaların tümünde tedavide meropenem ile yanıt alındığı görülmektedir. Ortalama tedavi süresi 14 gün (7-21 gün) olarak tespit edildi. Hastaların hepsinde ilk klinik bulgu olarak ateş görülürken, enfeksiyonların tümü bakteriyemi tarzında seyredirken hiçbirinde enfeksiyona bağlı organ tutulumu görülmedi. Hastaların tümünde antibiyotik tedavisi sonrası yanıt alındı ve kontrol kültürlerinde Ralstonia spp rastlanmadı.

Tartışma: Ralstonia spp çok nadir görülen ve virülansı düşük bir gram negatif basil olmasına rağmen nozokomiyal enfeksiyonlar içinde fırsatçı bir patojen olarak kendini göstermektedir. Özellikle kontamine solüsyonlar içerisinde ürettiği bildirilen Ralstonia bakterisi bizim vaka serimizde de kullanılan serumlar içerisinde izole edilmiştir. İmmünsüprese pediatrik bir hasta grubunda Ralstonia bakteriyemisinin uygun antibiyotik tedavisiyle morbidite ve mortaliteye yol açmadan başarıyla tedavi edilebildiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ralstonia, Kemik İliği Nakli, Pediatrik

■ İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Makrofaj

PS-22

Referans Numarası: 69

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI BCG AŞI SUŞUYLA GELİŞEN ABSE OLGUSU

Suar Caki Kiliç, Funda Tekkeşin, Fikret Asarçıklı, Ülkü Miray Yıldırım, Begüm Şirin Koç

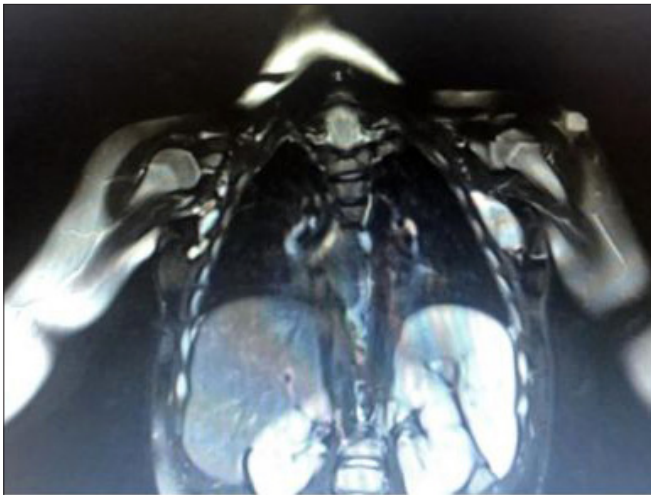
SbÜ Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

BCG aşısı tuberkuloz enfeksiyonunu önlemek için çocukluk çağında yaygın olarak uygulanan bir aşıdır. İmmün yetmezlik tanısı ile hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalarda BCG aşısına bağlı komplikasyonlar görülebilir.

Olgu: Sekiz aylık erkek hasta ağır kombine immün yetmezlik (T negatif, B negatif, NK pozitif) tanısıyla HKHN yapılmak üzere hastanemize başvurdu. Hasta tuberkuloz profilaksisi için izoniazid ve rifampisin profilaksisi almaktaydı. Tam uyumlu kardeş donoru olan hastaya hazırlık rejimi verilmeden kemik iliği kaynaklı HKHN yapıldı. Kimerizm testi +14 günde %6 bulundu. Nakil sonrası 30. Günde kimerizm %88'e yükseldi. +44. Günde aşı bölgesinde ağrısız şişlik başladı ardından şişlik bölgesinde fluktuasyon görüldü. Aşı yapılan alanda abse formasyonu gelişen hastanın lezyonları sol axiller bölge ve thorax sol yarısında pektoral kas üzerinde görüldü. Yüzeysel ultrason ve kontrastlı MR çekildi. Toraks sol yan duvarında pektoral kas posterior komşuluğunda aksiller bölgeye uzanan 39,5x18 mm boyutlarında kalın cidarlı lokule lezyon mevcuttu. Sol kol dış yüzde 10x8 mm boyutlu yüzeysel abse alanı izlendi. (Resim 1) INH ve rifampisin tedavisine devam edilen hastanın tedavisine sefepim ve vankomisin eklendi. Tedavinin 4. Haftasından lezyonlarda gerileme olmaması üzerine cerrahi olarak tamamen çıkartıldı. Rutin gram boyama ve kültürleri negatif saptandı. Aside dirençli bakteri görüldü. Mycobacterium DNA PCR pozitif olarak bulundu. Lowenstein Jensen besiyerinde üreme gözlenmedi. Hastanın tedavisine levofloksasin, etambutol ve amikasin eklendi. Lezyon bölgesinin patolojik incelemesinde kazeifikasyon nekrozu görüldü. Cerrahi tedavi sonrasında da tuberkuloz tedavisine devam edildi. Hastanın lezyonları tamamen geriledi.

İmmün yetmezlik tanısıyla takip edilen hastalarda BCG aşı bölgesinde lenfadenit sıklıkla görülür. Özellikle ağır kombine immün yetmezlik vakalarında bu enfeksiyonların mortalite ve morbiditesi yüksektir. Bu nedenle SCID gibi şiddetli immün yetmezliği olan olgularda tuberkuloz absesi açısından dikkat edilmesi gereklidir

Anahtar Kelimeler: immün yetmezlik, BCG, tuberkuloz



Resim 1. Thorax MR görüntüsü

■ Pediatrik Konular

PS-23

Referans Numarası: 13

KARDEŞ DIŞINDAKİ AKRABALARDAN YAPILAN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARI: BİR PEDIATRİK MERKEZİN DENEYİMİBaşak Adaklı Aksoy¹, Ersin Töret¹, Funda Çipe¹, Selime Aydoğdu¹, Gürcan Dikme¹, Tunç Fişgin¹, Ceyhan Bozkurt²¹Altınbaş Üniversitesi Medicalpark Bahçelievler Hastanesi²İstinye Üniversitesi Medicalpark Bahçelievler Hastanesi

Giriş: HLA tam uyumlu kardeşten yapılan nakiller altın standarttır ancak sadece %30 kadar hasta bu tarz donöre sahiptir. Akraba evliliğinin yüksek oranlarda gerçekleştiği Türkiye gibi ülkelerde kardeş dışında akraba tam uyumlu donör bulunması ihtimali artmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde 2015 ile 2019 yılları arasında 32 olguya aile içi tam uyumlu donörden hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapıldığı saptandı. Hastaların demografik ve transplant özelliklerine dosya kayıtlarından ulaşıldı.

Bulgular: Altta yatan hastalıklar aplastik anemi (AA) (n=3), immün yetmezlik (n=8), hematolojik malignite (n=7) ve talasemi major (n=14) olarak belirlendi. Hastaların ortalama yaşı 7,8 yıl (1-15 yıl) hesaplandı. Donörlerden onu (%31) anne, sekizi (%25) baba, altısı (%19) kuzen, dördü (%13) amca, ikisi (%6) hala, biri (%3) dayı ve biri (%3) babanın babasıydı. Otuziki hastanın 31'inde (%97) engraftman gerçekleşti. Ağır kombine İmmün yetmezlikli bir hasta nakilin +10 günde febril nötropeni nedeniyle kaybedildi. Otuzbir hastada ortalama nötrofil recovery 14,5 gün (8-22 gün) ve trombosit recovery 21,7 gün (9-37 gün) olarak hesaplandı. talasemili olguların dördünde (%28) nakil sonrası ilk yıl içinde sekonder graft yetersizliği ve talasemik geri dönüş gelişti. Nakil ilişkili komplikasyonları incelediğimizde; SOS (n=7), GVHH (derece I-IV) (n=5), CMV enfeksiyonu (n=7), BK virüs ilişkili sistit (n=1) ve santral kateter enfeksiyonu (n=7) olarak saptandı.

Sonuç: Heterojen bir grupta paylaştığımız bu sonuçların, çok merkezli yapılacak çalışmalar ile hastalıklar özelinde karşılaştırma yapılması faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: çocukluk çağı, hematopoetik kök hücre nakli, akraba tam uyumlu donör

Kaynaklar

1. Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells?. Haematologica. 2016;101(6):680-687.
2. Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. Blood. 2015;125(7):1189-1197.

Tablo 1.

Tablo 1: Hastaların demografik ve transplant özellikleri

Hasta Sayıları	Aplastik Anemi	İmmün yetmezlik	Hematolojik malignite	Talasemi
	3	8	7	14
Hasta Karakteristikleri				
Cins, erkek (%)	1 (33)	5 (62)	1 (14)	9 (64)
Transplant yaşı,				
Ortalama (yıl)	8	4,2	11,1	6,7
Aralık (yıl)	7-9	0,7-15	1-15	1-11
Donör				
Anne	-	4	2	4
Baba	2	-	3	3
Amca	-	2	1	1
Hala	-	1	1	1
Dayı	-	1	-	-
Kuzen	1	-	-	5
Babının babası	-	-	-	-
Transplant Sonuçları				
Engraftman (%)	3 (100)	7** (87)	7 (100)	14 (100)*
Myeloid engraftman				
Ortalama (gün)	13,3	13,8**	11,0	16,8
Aralık (gün)	8-20	10-22	11-15	14-23
Thrombosit engraftman				
Ortalama (gün)	28,0	21,8**	12,0	26,6
Aralık (gün)	13-37	11-37	10-19	14-36
Transplant Komplikasyonları				
SOS (n)	-	1**	-	6
GVHH (n)	-	3**	2	3
CMV enfeksiyonu (n)	-	3**	1	3
BK virüs ilişkili sistit (n)	-	1**	-	1
Kateter enfeksiyonu (n)	-	1**	2	4

* Sekonder graft yetersizliği izlenmiş dört hastada gelişti

**Bir hasta engraftman öncesi ex oldu

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

PS-24

Referans Numarası: 101

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTADA POSTERİOR REVERSİBLE ENSEFALOPATİYE BAĞLI UZAMIŞ GÖRME KAYBI

Arzu Akyay

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) nöbetler, baş ağrısı ve görme bozuklukları ile birlikte manyetik rezonans görüntülemelerde parietal ve oksipital lobda vazojenik ödem ile tanı konulabilen ve sekelsiz iyileşebilen çoğunlukla hipertansiyonun eşlik ettiği klinik ve nöroradyolojik bir tanıdır. Otoimmün hastalıklar, immünsüpresif ilaçlar, kortikosteroidler, masif kan trasfüzyonu, böbrek hastalıkları ve hipertansiyon PRES etyolojisinde rol oynayabilmektedir. Burada hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası PRES'e bağlı uzamış görme kaybı gelişen bir vaka sunulmuştur.

Olgu: Altı buçuk yaşında erkek hastaya talasemi majör tanısıyla 12/12 uyumlu kız kardeşinden allojenik kök hücre nakli yapıldı. Hastanın +12. günde defibrotid profilaksisi altındayken karın çevresinde 2 cm ve vücut ağırlığında 800 gr artış ile birlikte ağırlı hepatomegali (8 cm) ve splenomegali (6 cm) saptandı. Hastaya bu bulgularla VOD ön tanısı ile 2x10 mg aldak-ton başlandı. Mayi ve tuz kısıtlaması yapıldı, hepatotoksik ve nefrotoksik ilaçları azaltıldı. Hastada defibrotid profilaksisine rağmen VOD geliştiği için tedaviye metilprednizolon (MPZ) 500 mg/m²/gün eklendi. Aynı gün yapılan ultrasonografide dalak kraniokaudal 16 cm boyutta, perihepatik serbest sıvı ve bilateral toraksta 2 cm plevral efüzyon saptandı. MPZ 3 gün 500 mg/m², 3 gün 2 mg/kg/günden aldı daha sonra 3 günlük aralarla azaltılarak bazal kortizol düzeyine göre kesilmesi planlandı. Ancak steroid tedavisinin 5. gününde hastada görme kaybı ve gözlerini bir noktaya dikme şeklinde bilinç değişikliği ve saturasyon düşüklüğü oldu. Aynı zamanda hipertansiyonu da mevcuttu (132/85 mmHg). Hasta yoğun bakıma alındı ve acil.MRI çekildi. MRI'da bilateral parieto-okspital bölgede ve frontalde, ağırlıklı olarak posterior yerleşimli difüzyon kısıtlanması gösteren T2 ve flair sinyal artışları görülerek PRES lehine değerlendirildi (Şekil 1). MPZ alan hastaya levetirasetam eklendi. Tansiyon yükseklikleri olan hastaya antihipertansif başlandı ve siklosporin dozu azaltıldı. Takibinde hasta görme kaybı 2 gün devam etti, daha sonra 3-4 günde bulanık görme ve halisünasyonları oldu. Göz muayenesinde makula ve retina doğal, optik disk hafif silik olarak değerlendirildi. Steroid dozu azaltıldı ve defibrotide devam edildi. Takibinde VOD'si ve PRES bulguları düzeldi. Hasta +56. günde sorunsuz olarak taburcu edildi.

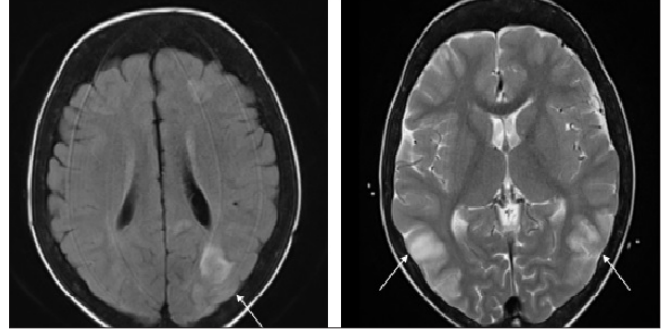
Tartışma: Karaciğerin veno-oklüziv hastalığı (VOD), sıvı tutulumu, asit, sarılık, vücut ağırlığı artışı ($\geq$ % 5) ve ağırlı hepatomegali ile hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) ağır bir komplikasyonudur. PRES şiddetli hipertansiyon, akut böbrek hastalıkları, immünsüpresif ve kortikosteroid tedavi sırasında görülebilen subakut başlangıçlı bir ensefalopatidir. PRES'in hipertansiyona sekonder serebral otoregülasyondaki anormalliklere bağlı vazodilatasyon ve ödem sonucunda geliştiği düşünülmektedir. PRES'e bağlı kısa süreli görme bulanıklığı veya kaybı sık rastlanan bulgularındandır. Bu durum PRES'te daha çok beynin posterior kan akımının etkilenmesi ile açıklanabilir. PRES gelişen olgularda görme kaybı genellikle kısa sürelidir ancak literatürde uzamış görme kaybı yaşayan vakalar da rapor edilmiştir. Bizim vakamızda görme problemi yaklaşık bir hafta devam etmiştir.

Sonuç: HKHN sonrası hipertansif seyreden, görme bozukluğu ve mental durum değişikliği olan hastalarda PRES düşünülmelidir. Bu vaka sunularak PRES'te uzamış görme kaybının olabileceği, erken tanı ve etkin tedavi ile görme kaybının potansiyel olarak geri dönüşlü olduğu vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: PRES, görme kaybı

Kaynaklar

1. Shin HY, Kim SH, LeeMY, et al. Sudden bilateral vision loss as the sole manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome from acute uremia. Case reports. 96(27), e7424.
2. Vilelli NW, Prevedello DM, Ikeda DS, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Causing Vision Loss After Endoscopic Endonasal Resection of Pituitary Adenoma. World Neurosurgery. 2017;100:708.e1-708.e10.
3. Liman TG, Böhner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. J Neurol. 2012;259:155-164.



Resim 1. Parieto-okspital bölgede sinyal artışı gösteren beyin MR görüntülemesi.

■ Hematopoietik Kök Hücreler

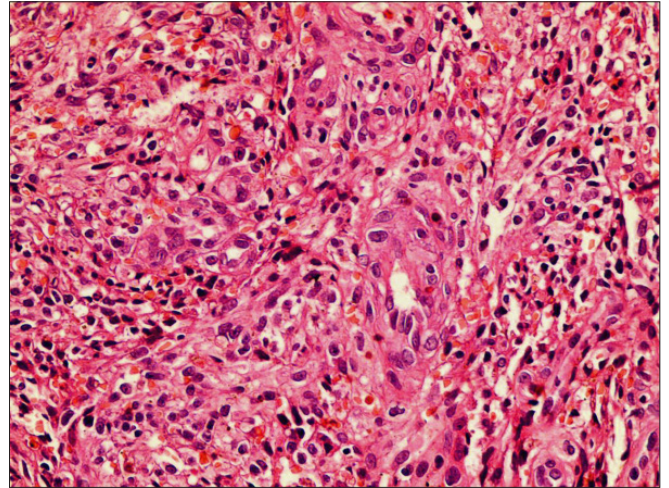
PS-25

Referans Numarası: 14

YAYGIN NON HODGKİN LENFOMA TANISIYLA RİTUXİMAB TEDAVİSİ SONRASI HİV NEGATİF HASTADA KAPOSI SARKOMU TANILI BİR OLGUYakup Ünsal¹, Güler Delibalta², Serdar Bedii Omay¹¹Özel Emsey Hospital Hematoloji Ve Erişkin Kök Hücre Nakil Merkezi²Özel Emsey Hospital Enfeksiyon Hastalıkları

Kaposi sarkomu (KS), sıklıkla alt ekstremitelerde olmak üzere deride, mukozal membranlarda ve iç organlarda mor-siyah lezyonlar olarak beliren bir retikuloendotelial sistem tümörüdür. Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonlarının her evresinde insanları etkileyebileceği gibi bazı HIV negatif olguları da etkileyebilir. KS Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS) olgularının %30-40'ında sıklıkla ilk bulgu olarak görülür. Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DBHL) tanısıyla Rituximab içeren tedavi protokolleri ile tedavi edilen ve tedavi sonrası kaposi sarkomu tespit edilen HIV negatif bir olgu sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Yaygın Non Hodgkin Lenfoma, Rituximab, Kaposi Sarkomu



Resim 1. Dermisde nodüler yapılar oluşturan iğsi hücreler

■ Multipl Myelom

PS-26 Referans Numarası: 161

MULTİPL MYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NÖTROFİL ENGRAFMANI, C-REAKTİF PROTEİN VE ENFEKSİYON İLİŞKİSİ

Gülcan Kökcü¹, Ahmet Şeyhanlı², Boran Yavuz², İnci Alacacıoğlu², Mehmet Ali Özcan², Fatih Demirkan², Bülent Ünder², Güner Hayri Özsan²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Multipl Myelom tanılı hastalarda Ototolog Kök Hücre Nakli, uygun hastalarda sık tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Nakil sonrası hastalarda lokal ya da sistemik enfeksiyon bulguları sıkça görülebilmekte ve sistemik antibiyotik ihtiyacı olmaktadır. Biz çalışmamızda OKHN sonrası nötrofil engraftmanına kadar olan süreçte Crp artışını, bu artışın engraftman zamanı ve enfeksiyöz süreçler ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Toplam 30 hastanın verileri değerlendirildi. Myelom tipi 10 hastayla en fazla IgG-Kappa tipindeydi. Ortanca verilen ürün miktarı 6,4.10⁶/kg (min.4,1 max.18) idi. Hastaların ortanca nötrofil engraftman günü 11 (min.9 max.13) idi. OKHN'nden nötrofil engraftmanına kadar geçen süreçte en yüksek Crp değeri ortanca 110 mg/L (min.11 max.298) idi. Crp piki engraftmandan ortanca 2 gün (min.1 max.5), engraftman günü ortanca Crp 41mg/L(min.8 max.89) idi. Hasta bazında Crp pik değere en yakın +/-2 gün içinde bakılan prokalsitonin değerleri incelendiğinde 16 hastaya prokalsitonin bakılmış olup ortanca 0,11 ng/ml (min.0,01 max0,84) saptanmış olup 13 hastanın prokalsitonin değeri normal ya da lokal enfeksiyon ile uyumluydu.3 hastanın prokalsitonini 0,5 ng/ml'den büyük olup sistemik enfeksiyon ile uyumluydu. Bu hastaların Crp pik ortalaması 159 mg/L saptandı. Hastaların 24'ünde Crp pik gününden önce enfeksiyon bulgusu mevcuttu. 6'sında hiçbir enfeksiyöz bulgu olmamasına rağmen bu hastaların engraftmana kadar olan süreçte Crp piki ortanca 72 mg/L (min.39 max.103) saptandı. Bu da enfeksiyondan bağımsız olarak Crp'nin engraftman öncesi yükselbileceğini düşündürmektedir. Ayrıca 2 hastamızda engraftman öncesi 2 kez Crp piki saptanmış olup ilk olguda Crp OKNH'nin 6.gününde 64 mg/L saptanıp sonrasında düştükten sonra engraftmandan bir gün önce 103 mg/L'a yükseldiği görülmüş ve aynı gün bakılan prokalsitonin 0,06 ng/ml saptanmıştır. İkinci hastamızda da OKNH'nin 5.günü Crp 73 mg/L saptanmış takibinde kendiliğinden düşme eğilimi gösterdikten sonra engraftmandan iki gün önce 91 mg/L'ye yükselmiştir. İki hastamızda da Crp yükseldiği dönemde klinik enfeksiyon bulgusuna rastlanmamıştır. Ancak yine de Crp yükselmesi ve nötrofil engraftmanı arasında doğrudan ilişki kurmak için ileri incelemelere ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: multipl myelom,otolog kök hücre nakli, engraftman, c-reaktif protein

■ Hematopoietik Kök Hücreler

PS-27 Referans Numarası: 8

REFRAKTER HAİRY CELL LÖSEMİ TANILI BİR HASTAYA YAPILAN BAŞARILI ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Yakup Ünsal¹, Güler Delibalta², Serdar Bedii Omay¹

¹Özel Emsey Hospital Hematoloji Ve Erişkin Kök Hücre Nakil Merkezi

²Özel Emsey Hospital Enfeksiyon Hastalıkları

Hairy Cell Lösemi 1950'li yıllarda tanımlanmış olan B hücre kökenli bir hastalıktır. Nadir görülen hastalığın tedavisinde 90'lı yıllardan itibaren pürin analogları kullanılmaya başlanmıştır. Pürin analogları ile uzun süreli remisyonlar elde edilmiştir. Ancak nükseden ve refrakter olan vakalarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bu durumlarda uygun vakalarda allojenik kök hücre nakli iyi bir seçenektir. Olgumuz 19 yıl sonra hastalığı nükseden, çok sayıda tedaviye rağmen refrakter olan ve başarılı bir allojenik kök hücre nakli yapılan 56 yaşında erkek hastadır.

Sonuç olarak genç ve fit olan uygun refrakter HCL hastalarında allojenik kök hücre nakli iyi bir seçenek olarak durmaktadır. Bu tür vakalarda allojenik nakil düşünülmeli ve nakille ilgili hazırlıklara başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hairy Cell Lösemi, Allojenik Kök Hücre Nakli, Refrakter Hastalık

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

PS-28 Referans Numarası: 43

STERÖİD DİRENÇLİ AĞIR SKLEROZAN KRONİK GVHH'INDA IBRUTİNİB TEK AJAN TEDAVİSİ İLE ELDE EDİLEN OLDUKÇA UZUN ERİMLİ YANIT

Ömür Gökmen Sevinç¹, Mustafa Merter²

¹Medipol İstanbul Üniversitesi, İstanbul

²Fırat Üniversitesi, Elazığ

Gerekeç: Yeni tedavilerin gündeme gelmesine rağmen steroid dirençli cilt tutulumunun eşlik ettiği kronik sklerozan GvHH (Graft versus Host Hastalığı) halen etkin tedavi açısından karşılanmamış bir klinik ihtiyaç olarak önümüzde durmaktadır. Bahsi geçen senaryo açısından en ümit vaat edici tedavi seçeneklerinden birisi Ibrutinib'dir. Biz de steroid, fotoferez ve imatinib tedavisine dirençli vakamızı literatüre kazandırmak istedik.

Metot: 20 yaşındaki kadın hastaya orta riskli AML tanısı ile remisyon sağlanarak Ekim 2015'de tam uyumlu kardeş vericisinden miyeloablatif hazırlama rejimi ile allojeneik kök hücre nakli (KHN) uygulanmış. Kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılan hasta taburculuğunun yedinci ayında herhangi bir bağışıklık baskılayıcı tedavi almaz iken tüm ağza yayılan ağrı, ciltte yaygın ödem ve özellikle distal ektremitede belirgin ve el ve kol bileğinde hareket kısıtlılığına yol açacak derecede sertleşme yakınmaları ile başvurdu. Fizik muayenede tüm ağız mukozasında likenoid lezyonlar, ciltte parlaklık ödem ve sertlik gözlemlendi. Hastaya ivedilikle steroid tedavisi başlandı ancak herhangi bir yanıt gözlenmediğinden ve eşlik eden kronik akciğer GvHH da olması sebebi ile fotoferez ve Imatinib kombinasyon tedavisine geçildi. Tedavi öncesi hastanın global kronik GvHH skoru 8 idi. Kombinasyon tedavisine yanıtı olmayan hastanın bu süreçte akciğer enfeksiyonları ve enfeksiyöz olmayan IVİG'e hızlı yanıt veren ancak tekrarlayan ödematöz fasiit tablosunu taklit eder şekilde ilerleyen kapiller kaçış sendromu atakları nedenleri ile tekrarlayan yatışları oldu. Süreç içerisinde ağırlı kasılmalar ile birlikte özellikle uzak eklemeleri etkileyen ve eklem hareketlerinde ciddi kısıtlılığa neden olan sklerozisinde de gerileme sağlanamadı. Bunun üzerine hastaya endikasyon dışı başvuru ile onay alınarak mevcut tedavileri kesilip tek ajan ağızdan 420 mg/gün dozunda Ibrutinib başlandı.

Sonuçlar: Ibrutinib'i oldukça iyi tolere eden hastada 20. günde kısmi yanıt elde edilebildi ve 2. ayda kısmi yanıtı tam yanıtı evrildi. Ibrutinib'in birinci ayı tamamlandığında hastanın global kronik GvHH skoru 3'e gerilemişti. Hasta halen Ibrutinib tedavisinin 26. ayında olup ciddi ilaç toksisitesi yaşamadan ve sklerozan kronik GvHH bulgularında ve belirtilerinde ilerleme gözlenmeden takiplerini sürdürmektedir.

Özet: Artmış seçeneklere rağmen allojeneik KHN sonrası gelişen sklerozan kronik GvHH halen standart bir tedavi yaklaşımı olmayan, karşılanmamış bir klinik ihtiyaç zemininde hem hastalar açısından hem hekimler açısından oldukça yıpratıcı bir süreç olarak varlığını korumaktadır. Ibrutinib Amerikan Gıda ve İlaç Birliği (FDA) tarafından kronik GvHH tedavisinde onaylanmış bir tedavi seçeneğidir. Hastamızda sklerozan kronik GvHH'ye atfedilebilecek tüm belirti ve bulgularda tam gerileme sağlanabilmiş olması, henüz faz 2 veya 3 çalışmaları ile yanıtını bulamamış 'Tedaviyi ne zaman sonlandırmalıyız?' sorusunu da gündeme getirmektedir.

Hastamız aynı zamanda iki yılı aşkın süren Bruton Tirozin Kinaz inhibitörü ile oldukça şiddetli bir sklerozan GvHH durumunda dahi erişilebilen çok uzun erimli yanıt eldesi açısından aynı zamanda bir konsept kanıtı niteliği de taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik GvHH, Sklerozan, Ağır, Ibrutinib

■ Multipl Myelom

PS-29

Referans Numarası: 44

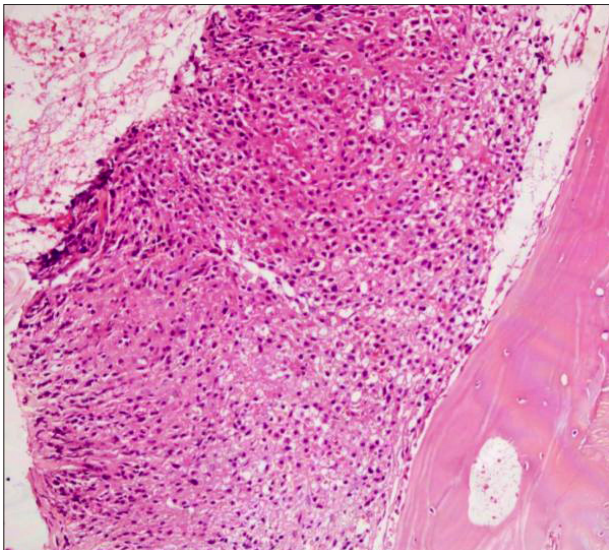
OKHN'DE GELİŞEN SUPERİOR MEZENTERİK VE PORTAL VEN TROMBOZU TEDAVİSİNDE TRANSHEPATİK PORTAL GİRİŞİM VE TROMBOLİTİK TEDAVİOsman Akıdan¹, Şükrü Oğuz², Merve Kestane¹, Derya Selim Batur³, Nergiz Erkut¹, Özlen Bektaş¹, Hasan Dinç², Mehmet Sönmez¹¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Trabzon²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Radyoloji Bilim Dalı, Trabzon³Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği, Trabzon

Klonal plazma hücre hastalığı olan Multiple Myeloma'lı (MM) hastalarda artmış venöz tromboemboli gelişme riski mevcuttur. Hipofibrinolitik, monoklonal proteinin oto antikor gibi etki göstermesi, sitokin salınımı, edinsel aktive protein C rezistansı, edinsel protein S eksikliği ve lupus antikogulan varlığı tromboz riskini artırıcı etki gösterirken, aynı zamanda ileri yaş ve hareketsizlik venöz tromboz gelişimine katkı sağlamaktadır. Bu vaka takdiminde MM tanılı hastada otolog kök hücre nakli (OKHN) sürecinde engraftman ile gelişen çoklu venöz tromboembolinin girişimsel yöntemler ile tedavisi sunuldu.

51 yaşında erkek hastaya göğüs ağrısı nedeniyle yapılan görüntülemelerde manubrium sterni sol kesiminde 35x21 mm boyutunda kitle saptanması üzerine yapılan biyopsi sonucu plazmasitom ile uyumlu bulunuyor. Hastanın tanı sonrası yapılan kemik iliği biyopsisinde plazma hücre infiltrasyonu saptandı ve hastaya IgA, kappa MM tanısı konuldu (Resim1). Plazmasitoma yönelik radyoterapi sonrası, 4 kür bortezomib, siklofosfamid ve prednisolon tedavisiyle komplete yakın remisyon sağlanan hastaya OKHN yapıldı. Post-transplant 10. günde engraftman sağlanan hastaya engraftman sonrası ikinci günde ani başlayan baş ağrısından dolayı manyetik rezonans (MR) görüntüleme yapıldı ve akut-subakut infarkt ile uyumlu bulundu. Eş zamanlı olarak karın ağrısı gelişmesi üzerine batin bilgisayarlı tomografide portal ve superior mezenterik vende tromboz, batında asit izlendi ve dalak boyutu 170mm olarak saptandı (Resim 2). Trombosit değeri 40.000mm³ olana hastaya düşük moleküler ağırlıklı heparin başlandı ve girişimsel radyoloji bölümünce perkutan transhepatik portal girişim ve selektif trombolitik tedaviyle birlikte trombüs kateter aracılığıyla aspire edildi (Resim 3). Hastanın şikayetleri düzeldi, trombüsler rekanalize oldu, dalak boyutu küçüldü, batında asit saptamadi ve trombosit değeri yükseldi. Primer trombofili ilişkili testlerinde anomali saptanamayan hasta halen remisyonda ve asemptomatik olarak izlenmektedir.

Bu vaka bize maliniteli hastalarda OKHN sonrası gelişen ve hayatı tehdit eden venöz tromboemboli tedavisinde girişimsel yöntemlerin etkin ve güvenilir olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: OKHN, Tromboz, Transhepatik Portal Girişim



Resim 1



Resim 2.



Resim 3.

■ Pediatrik Konular

PS-30

Referans Numarası: 83

PARVOVİRUS ENFEKSİYONUNA SEKONDER GEÇİCİ GRAFT YETMEZLİĞİ: OLGU SUNUMUFunda Tekkeşin¹, Suar Çakı Kılıç¹, Ülkü Miray Yıldırım¹, Begüm Şirin Koç¹, Fikret Asarcıklı¹¹Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Ağır kombine immün yetmezlik (T negatif, B negatif, NK pozitif) tanısıyla takip edilen dokuz aylık erkek hasta, hastanemize hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılmak üzere başvurdu. Solunum sıkıntısı olan hasta yoğun bakımda izleme alındı. HLA 10/10 tam uyumlu kız kardeşinden hazırlık rejimi ve immün supresyon tedavi verilmeden kemik iliği kaynaklı kök hücre nakli yapıldı. Posttransplant +17. günde genel durumu düzelen ve solunum desteğine ihtiyacı kalmayan hasta pediatrik kök hücre nakil ünitemize yatırıldı. Takiplerinde nötrofil ve trombosit değerlerinin normal olması nedeniyle engraftman günleri değerlendirilemedi. +14. günde FISH kimerizm %9,7 ve +27. Günde %30 olarak bulundu. Nakil ünitesinde kateter kültüründe üreme olan hasta antibiyotik tedavisi sonrasında fizik muayene bulguları tamamen düzelen, +35. günde taburcu edildi. Poliklinik izleminde +48. günde FISH kimerizm %50,1'e kadar yükseldi. Hematolojik bulguları normal seyreden hastanın lenfopeni bulgusu da düzeldi. İzleminin 3. ayında pansitopeni ve ateş yüksekliği tablosu gelişen hastanın gönderilen viral belirteçlerinden parvovirüs PCR 2717 lu/ml idi. Bu sırada alınan FISH kimerizm %13'e kadar geriledi. Hastaya IVIG 0,5 gr/kg dozunda verildi. İzleminde pansitopeni tablosu düzelen ve Parvovirüs PCR negatifleşen hastanın iki ay sonra kimerizmi %41,5 XX'e kadar yükseldi. Hasta posttransplant 10. ayında olup büyüme ve gelişmesi normaldir. Mikst kimerik olarak ayaktan izlemi devam etmektedir.

Allojenik HKHN hastalarında araya giren viral enfeksiyonlardan özellikle Parvovirüs B19 enfeksiyonu pansitopeni tablosuna yol açabileceği gibi kimerizmde düşmeye de sebep olabilir, ancak her zaman rejeksiyon görülmeyebilir. Bu nedenle klinik durumu uygun olan hastalarda ikinci transplantasyon kararı için acele edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: pediatrik allojenik hematopoetik kök hücre nakli, Parvovirüs B19

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

PS-31

Referans Numarası: 26

NÖROBLASTOM NEDENİ İLE YAPILAN OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN AKUT GREFT VERSUS HOST HASTALIĞI OLGU SUNUMU

Nurşah Eker, Ömer Doğru, Berkin Akbeyaz, Emel Şenay, Barış Yılmaz, Ayşe Gülnur Tokuç, Seda Aras, Ahmet Koç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji B'de Pediatrik Kit Ünitesi

Giriş: Ototolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) yüksek risk nöroblastom tanılı hastalarda tedavinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır ve konservatif kemoterapiye göre daha başarılı sonuçlar göstermektedir. Graft versus Host Hastalığı (GVHD) ise, vericiye ait T hücrelerinin aktivasyonu sonucu oluşan inflamatuvar sitokinlerin sebep olduğu bir immün disregulasyon durumudur. OHKHN sonrası GvHD gelişme riski allojenik HKHN'e göre çok daha düşüktür. Patofizyolojide Treg hücrelerinde self toleransta bozulma olduğu düşünülmektedir ve daha hafif seyrettiği belirtilmektedir. Olguda, OHKHN sonrası akut GvHD gelişen ve GVHD tedavisine direnç gösteren bir nöroblastom vakası sunulmaktadır. Bilgilerimize göre, solid tümör nedeni ile OHKHN sonrası gelişen GvHD tanılı çocuk olgu olarak literatürdeki 3. olgu özelliğini taşımaktadır.

Olgu: On iki yaşında kız hasta sol surrenal kitle nedeni ile opere olduktan sonra evre 1 nöroblastom tanısı aldı. TPOG Nöroblastom 2009 protokolüne göre düşük risk grubunda takibe alındı. Takibinin 9. ayında yaygın kemik ağrıları nedeniyle yapılan değerlendirme sonucu çoklu kemik tutulumu ile relaps nöroblastom tanısı kondu. Sekiz kür kemoterapi sonrası tedaviye çok iyi yanıt ile OHKHN yapıldı. On ikinci gün nötrofil, 13. gün trombosit engraftmanı oldu. Nakilden sonra 30. günde tüm vücutta kızarıklık ve kaşıntı şikayetlerinin gelişmesi üzerine ilaç erupsiyonu ön tanısı ile antihistaminik ve topikal nemlendiriciler başlandı. Muhtemel allerjenler sorgulanıp kesildi. Döküntüler geriledi fakat +37. günde tekrar alevlenmesi üzerine akut cilt GvHD ön tanısı ile cilt biyopsisi yapıldı ve akut cilt GvHD tanısı konuldu. Steroid başlanması ile birlikte cilt lezyonları gerileyen hastanın, tedavinin 14. gününde bulguların tekrar alevlenmesi ve cilt bulgularına sklerozun da eklenmesi nedeniyle sadece cilt tutulumlu kronik GvHD olarak değerlendirildi. Ekstrakorporeal fotoferez ve siklosporin mevcut tedavisine eklendi, 3 ay boyunca iyileşme eğiliminde seyretti. Tedavinin 3. ayında siklosporin, böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmesi üzerine kesildi. Bu dönemde mevcut GvHD tekrar alevlenme gösterdi ve ruxolitinib başlandı, eş zamanlı steroid azaltıldı ve tedaviye yanıt alındı. Hastanın tedavisi fotoferez ve ruxolutinib ile devam etmekte olup primer hastalığı remisyonunda seyretmektedir.

Sonuç: Solid tümör nedeni ile yapılan otolog HKHN sonrası gelişen GvHD, allojenik HKHN'ye göre çok daha nadir görülmesine rağmen OHKHN sonrası da gelişebileceği ve tedaviye dirençli olabileceğinin bu vaka ile de akıldaki tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: otolog kök hücre nakli, graft versus host hastalığı, nöroblastom, çocuk

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

PS-32

Referans Numarası: 143

ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN SAF ERİTROİD HÜCRE APLAZİSİ : 2 OLGUTugrul Elverdi¹, Oğuz Atar², Deniz Özmen¹, Selin Küçükuyurt Kaya¹, Nurgül Özgür Yurttaş¹, Umut Yılmaz¹, Tuba Özkan¹, Abdülkadir Erçalışkan¹, Ayşe Salıhoğlu¹, Ahmet Emre Eşkazan¹, Şeniz Öngören¹, Zafer Başlar¹, Muhlis Cem Ar¹, Teoman Soysal¹¹İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd – Hematoloji Bd²İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Abd

Giriş: Allogeneik kök hücre naklinde (AKHN) majör (tek veya çift taraflı) kan grubu uyumsuzluğunda nakil sonrası saf hücre dizi aplazisi (PRCA) gelişme sıklığı %1-2 civarındadır. Önlem ve tedavi için seçenekler ve uzman görüşü düzeyinde kılavuzlar bulunmakla beraber genel-geçer bir yaklaşım türü mevcut değildir.

Metod ve Bulgular: 2013 ve 2018 arasında rastladığımız 2 PRCA olgusunu retrospektif olarak inceledik. Olguların genel özellikleri tablo 1 de görülmektedir. Her iki olguda da normokrom normositer anemi ve retikülositopeni mevcuttu. Lökosit ve trombosit değerleri normaldi; Hb 4-7 gr/dl arasında değişmekteydi. Her 2 olguda da TFT, KCFT, BFT, haptogloblin, LDH, bilirubinler normaldi. LAM ve HSM yoktu. Akut faz normal, ferritin yüksek, B12 ve folat normaldi. Forward – reverse gruplama 2 olgunun da nakil öncesi 0 pozitif kan grubunda olduğu görüldü. Olgu 1 de anti A titresi 1/640 iken, 2. Olguda 1/1280 e yükselmişti.

Olgu 1 de 3. Aydan itibaren CsA azaltılarak kesilmeye başlandı. Siklosporin 2x50 mg iken halen ağır anemi ve transfüzyon bağımlı olması sebebiyle 4. Ayda 4 hafta 375 mg/m²den rituksimab uygulandı. 3 ay sonunda halen transfüzyon bağımlı idi. CD19-20 sayısı %0.0 idi. Anti A titresi 1/640 idi. Lökosit, trombosit normal, kimerizm %100 donör kimerizmi idi. 7. ayında at ATG (4 gün 30 mg/kg), serum hastalığı için steroid koruması ile G-CSF ile donör lenfosit infüzyonu toplanarak verildi. GvHH koruması yapıldı. DLI un 1. Ayında Hb normale döndü, transfüzyon ihtiyacı ortadan kalktı, GvHH gelişmedi. Tam remisyonunda, tam donör kimerizmi ile izlemi devam etmektedir, kan grubu verici tipinde A pozitif olmuştur.

Olgu 2: 3. Ayından itibaren CsA azaltılarak kesilmeye başlandı. Ağır anemi ve transfüzyon bağımlılığı 1. Ayından itibaren mevcuttu. 11. Ayında 4 hafta 375 mg/m² rituksimab uygulandı, yanıt alınmadı. 15. ayında yüksek doz deksametazon ile yanıt alınmadı. Plazmaferez ile anti A titresi azaltılmasına rağmen anemide düzelme görüldü. 24. Ayda tam donör kimerizmi, 0 pozitif (nakil öncesi kan grubu), transfüzyon bağımlı, lökosit ve trombosit normaldi. Bortezomib yapıldı, anti A titresi 1/128 gerilemesine rağmen yanıt elde edilmedi. 36. Ayında plazmaferez sonrası AT ATG si (4 gün 30 mg/kg), serum hastalığı için steroid koruması ve sonrasında G-CSF ile toplanan DLI yapıldı. GvHH koruması verildi. 3. Haftasında Hb desteksiz 9 g/dl ve 2. ayında 15 gr/dl idi. Kan grubu A negatif (verici tipi) ne döndü. GvHH gelişmedi. Hiperferritnemi sebebiyle şelatör ve flebotomi tedavisi başlandı. Halen tam donör kimerizmi, tam remisyonunda, GvHH sız bir şekilde, düzenli flebotomi ve şelatör tedavisiyle izlenmektedir.

Sonuç: AKHN sonrası PRCA sonrası en geçerli olan tedavilerden immunsupresyon kesilmesine ve rituksimaba yanıtız 2 olguda at ATG i sonrası tekrar kök hücre verilmesine tam ve hızlı yanıt alınmıştır. ATG ve reboost, GvHH olmayan olgularda güvenilir ve gecikilmeden uygulanması gereken bir tedavi şeklidir.

Anahtar Kelimeler: allogeneik nakil, saf eritroid hücre aplazisi

	Olgu 1	Olgu 2
Alıcı yaş	40	44
Cinsiyet	kadın	erkek
Tanı	AML, orta risk, CR1	AML, orta risk, CR1
Kan grubu	0 pozitif	0 pozitif
subgrup	E/e: (+/-) C/c: (+/-) kell (-)	C/c: (+/+) E/e: (+/+) kell (-)
Anti A titresi	1/8	1/512
Verici yaş	40	54
cinsiyet	erkek	erkek
HLA uyumu	10/10	10/10
komorbidite	Astım (hafif-alerjik)	DM, kolesistolithiasis, hipotirodi, MNG
Kan grubu	A pozitif	A negatif
Subgrup	C/c (-/+), E/e (-/+) kell (-)	C/c (-/+) E/e: (-/+) kell (+)
Nakil tarihi	30.01.2019	14.01.2014
Kök hücre kaynağı	Periferik, G-CSF ile 4. gün	Periferik, G-CSF ile 4. gün
CD34 (+) – 10 ⁶ /kg	7.39	5.26
Hazırlık rejimi	Bu/Cy - miyeloablative	Bu/Cy - miyeloablative
GvHH profilaksisi	CsA + Mtx	CsA + Mtx
Komplikasyon	-2de FEN, İYE	Oda FEN, kateter enf
GvHH	yok	yok
SOS	yok	yok
1. Ay kimerizm	%100 donör	%100 donör
3. ay kimerizm	%100 donör	%100 donör
Hastalık	tam remisyon	tam remisyon

■ Solid Tümörler

PS-33

Referans Numarası: 71

SOLID TÜMÖRLÜ HASTALARDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ**Mutlu Kassar, Mahmut Yeral, Pelin Aytan, Cem Kis, Nurhilal Büyükkurt, Aslı Korur, Süheyl Asma, İlknur Kozanoğlu, Can Boğa, Hakan Özdoğu***Başkent Üniversitesi Adana Dr Turgut Noyan Araştırma Ve Uygulama Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Merkezi*

Otolog kök hücre nakli bazı hematolojik malignansilerin tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği iken solid tümörlerde sınırlı kalmıştır.

Merkezimizde 2010-2019 yılları arasında otolog kök hücre nakli yapılan 8 solid tümörlü hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Hastaların hepsi erkekti. Yaş ortalamaları ise 23.7 yaş (17-40) idi. Hastaların 5'i germ hücreli tümör, 2'si rhabdomyosarkom, 1'i Ewing sarkom tanılı idi. Mobilizasyon rejimi olarak 3 hastada 375 mg/m² etoposid + 10 mg/kg GCSF, 5 hastada ise kemoterapi + GCSF kullanıldı. Hastaların ortalama engraftman süreleri nötrofil için 9.8 gün (8-14), trombosit için 12.5 gün (8-16) idi. 100. Gün yanıtları değerlendirildiğinde germ hücreli tümör tanısı olan 3 hasta refrakter hastalık, 1 hasta kısmi, 1 hasta tam yanıtıydı. Germ hücre tümörlü hastaların üçü ilk 3 ayda öldü. Kısmi yanıtı hasta 4. yılında hayatta, 5. hasta ise 1. yılında nüks ve hayattaydı. Rhabdomyosarkom tanılı hastaların biri refrakter hastalık iken diğeri 180. günde remisyondaydı. Refrakter olan hasta 1. yılında hayatta, diğer hasta ise 1. yılında nüks oldu ve hayattaydı. Ewing tümörlü hasta 100. günde remisyondayken 8. ayda nüks oldu ve 2. yılında hayattaydı.

Solid tümörler için otolog kök hücre nakli EBMT ve IBMTR'ye göre kanıt düzeyi III olup, primer refrakter ya da relaps hastalarda kurtarma rejimi sonrası kemosensitif olan hastalarda kemoterapiye alternatif olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Solid tümör, otolog kök hücre nakli

■ Akut Lösemi

PS-34

Referans Numarası: 12

KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI BOS'TA LENFLOBLASTOSİS OLMASIZIN İZOLE OPTİK SİNİR TUTULUMU İLE GELEN RELAPS ALL VAKASI**Neslihan Karakurt, Canan Albayrak, Ünsal Özgen***Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Departmanı*

Giriş: Santral sinir sistemi (SSS) kloromasi, akut lenfoblastik lösemide (ALL) SSS relapsı için oldukça nadir bir prezentasyon şeklidir. Burada Philadelphia kromozomu pozitif olan (Ph+) ALL hastamızın hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) sonrası beyin-omurilik sıvısında (BOS) blast olmadan izole optik sinir tutulumu ile oluşan SSS relapsından bahsetmek istedik.

Vaka sunumu: Onaltı yaşında erkek hastamıza Ph+ ALL tanısı ile ALL IC 2009 ve imatinib mesilat tedavisi başlandı. Tanı anında nörolojik bozukluğu veya BOS'ta blastı saptanmayan hasta, indüksiyon tedavisi sonrası remisyondaydı. Birinci komplet remisyonundan sonra tam uyumlu kardeş donörden HKHN (busulfan, fludarabin, tiyotepa) yapıldı. Altıncı ayda kimerizm %92 olan hasta 9. ayda akut gelişen sağ gözde ağrı ve görme kaybı ile başvurdu. Kemik iliği remisyonunda olan hastada fundus anjiyografi ve MRG'de bilateral optik sinir tutulumu bulguları saptandı. İzole optik sinir relapsı nedeniyle hastaya haftalık üçlü intratekal tedavi, radyoterapi ve takibinde 2016 ALL-IC çalışma grubunun relaps kemoterapi protokolünün yüksek risk kolu uygulandı. Relapstan üç ay sonra hastada akut bilinç kaybı ve sağ hemiparezi gelişti. Kraniyal MRG'de lösemik infiltrasyon bulguları saptanan hasta ilerleyici SSS hastalığı nedeni ile kaybedildi.

Tartışma: Pediatrik ALL'de etkin ve hasta bazlı kemoterapi protokollerinin kullanılmasıyla yıllar içinde yaşam süresi giderek artmış olsa da SSS relapsı %3-8 oranında görülmektedir ve prognozu olumsuz etkilemektedir. SSS lösemisi tanısı en sıklıkla da BOS'un sitolojik incelenmesi ile konulur.

Ancak BOS'da hücre olmaksızın klinik/radyolojik bulgular varlığı da nadiren SSS tutulumuna işaret edebilir.

İskandinav lösemi kayıtlarına göre ALL hastalarının %3,5 kadarında SSS tutulumu görülmekte ve SSS tutulumu olanların sadece %9'unda BOS'da blast olmadan SSS semptomları saptanmaktadır. BOS'da blast olmadan parankim tutulumu ve özellikle optik sinir tutulumu nadirdir. Akut lenfoblastik lösemide, blastların leptomeninklere afinitesinin parankime göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Heath ve ark. kloroma ve BOS'ta lenfoblastosis olan iki pediatrik vaka, Kraal ve ark. ise optik sinir ve eşlik eden BOS tutulumu olan iki yaşında ALL hastası bildirmiştir. Hastamızın BOS tutulumu olmadan Ph+ ALL, SSS relapsı (optik sinir tutulumu) olması itibarıyla ilgi çekici bulunmuştur.

Pediatrik ALL'de santral sinir sistemi relapsı olan vakalarda intratekal ve çoklu ajan sistemik kemoterapi, radyoterapi etkili olabilir; HKHN bir seçenek olabilir. İntratekal donör lenfosit infüzyonu uygulaması sonuçları başarılı bulunmamıştır. Ayrıca (Ph+) ALL hastalarında SSS lösemisinde dasatinibin etkili olduğu gösterilmiştir. Yine SSS relapsında kimerik anti-jen reseptör T cell (CAR-T) ile de komplet remisyon oranı %67-90 olarak bildirilmiştir. Hastamız sistemik ve intratekal tedaviye dirençli seyreden progresif bir hastalığa sahipti. Hastamız ayrıca imatinib mesilat tedavisine de uyumlu değildi.

Santral sinir sistemi relapsı için risk faktörleri, tanıda SSS tutulumu olması, hiperlökositoz, travmatik lomber ponksiyon olması; ayrıca t(9;22), MLL gen rearanjmanı, hipodiploidi ve TCF3-PBX1 füzyonu gibi genetik anomalilerin müspet saptanmasıdır. Ancak bu kriterlerin hepsi risk adapte tedavi protokollerinde henüz yer bulmamıştır. Kozak ve ark. adölesan ve genç erişkin HKHN uygulanmış (total vücut ışınlaması almış) ALL hastaları (15-40 yaş, n=116) yaptıkları çalışma sonucunda total vücut ışınlaması ile beraber SSS relapsını önlemek için kraniyal radyasyon boost (10.8 Gy) uygulamasının üzerinde durulmasını önermişlerdir. Hastamızın HKHN öncesi radyoterapi alma imkanı olmamıştı. Santral sinir sistemi relapsını önlemek için yüksek riskli hastalarda profilaktik radyoterapinin veya nakil öncesi total vücut ışınlamasının önemini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, optik sinir relapsı, kloroma

Kaynaklar

1. Zhou F, Wen Y, Jin R, Chen H. New attempts for central nervous infiltration of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev.* 2019 Dec 9.
2. Kozak MM, Yoo CH, Gutkin PM, von Eyben R, Agarwal R, Donaldson SS, Muffly L, Hiniker SM. Central Nervous System Relapse After Stem Cell Transplantation in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Institution Experience. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2019 Nov 20
3. Pehlivan KC, Duncan BB, Lee DW. CAR-T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia: Transforming the Treatment of Relapsed and Refractory Disease. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018 Oct;13(5):396-406.
4. Yanagisawa R, Nakazawa Y, Sakashita K, Saito S, Tanaka M, Shiohara M, Shimodaira S, Koike K. Intrathecal donor lymphocyte infusion for isolated leukemia relapse in the central nervous system following allogeneic stem cell transplantation: a case report and literature review. *Int J Hematol.* 2016 Jan;103(1):107-11.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

PS-35

Referans Numarası: 79

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NADİR BİR KOMPLİKASYON: ASPERGİLLUS OSTEOMİYELITİ**Serhat Çelik¹, Merve Civan², Zeynep Tuğba Güven¹, Leylagül Kaynar¹**¹Erişkes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri²Erişkes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

Giriş: Akut lösemide çeşitli yüksek doz kemoterapi rejimleri ile yüksek yaşam oranları sağlanmasına rağmen kemoterapi ilişkili komplikasyonlar sorun oluşturmaktadır. Yüksek doz kemoterapiye sekonder invaziv fungal enfeksiyonların görülme riski artmaktadır. Etkin antifungal tedavi seçenekleri olmasına rağmen fungal osteomiyelit halen yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur.

Bu yazıda B-ALL(Akut Lenfoblastik Lenfoma) tanılı akraba dışı vericiden tam uyumlu allojeneik kök hücre nakli(AKİT) yapılan 46 yaşında kadın

hastada gelişen yüksek mortaliteye sahip olup oldukça nadir gözlenen bir komplikasyon olan aspergillus osteomyeliti olgusu ele alınmıştır.

Olgu Sunumu: 43 yaşında kadın hasta bilinen kronik rahatsızlığı mevcut değil, Mayıs 2018'de B-ALL tanısı konuldu. Larson erken intensifikasyon 1 ve 2 protokolü aldı. t(9;22) pozitif olduğundan İmatinib tedavisi başlandı. Larson geç intensifikasyon ve idame tedavisi tamamlanan hastanın Nisan 2019'da t(9;22) negatifleşti ve kemik iliği biyopsisi remisyonda geldi. Hastada HLA uygun aile içi donör bulunamadı bu nedenle akraba dışı vericiden tam uyumlu AKİT yapıldı. Nakilden bir hafta sonra sağ ayak bileğinde ağrı, ısı artışı ve hareket kısıtlılığı şikayetleri gelişti ve kanda galaktomannan pozitifliği saptandı. Ayak ve ayak bileği manyetik rezonans(MR) görüntülemesi yapıldı: Interosseöz alanlarda birbiri ile bağlantılı yoğun içerikli IVKM enjeksiyonu sonrası kontrast tutmayan debrise ait olabilecek görünüm izlendi. Komşu kemik yapılarında yamasal ödem ve IVKM enjeksiyonu sonrası silik kontrastlanmalar mevcuttur (osteomyelit?) (Resim-1). Hasta girişimsel radyoloji ve ortopediye konsülte edildi. Lipozomal Amfoterisin B, 5 mg/kg başlandı. Ortopedi tarafından ayak bileği eklemi ve kalkaneokuboid eklem yıkaması yapıldı. Hastanın kuboid kemiğinden biyopsi ve kültür örnekleri alındı. Patolojisi Aspergillus Osteomyeliti olarak sonuçlandı. Hastaya mantar metastazı açısından PET/BT çekildi. Hastanın Bilirubin ve kçft yüksekliği olması üzerine karaciğer biyopsisi yapıldı GVHD olarak raporlandı. Önce 2 mg/kg Prednol sonrasında da Ruksolitinib 2x5 mg başlandı ve Prednol azaltılarak kesildi. Hasta mevcut tedavilerini alırken yapılan kontrol kemik iliği biyopsisi remisyonda geldi. Vorikonazol tablet 2x200 mg ile taburcu edildi. AKİT 180. Günde kimerizm %98 geldi. Hasta AKİT +212.gününde kontrol ayak, ayak bileği MR ve grafide patolojik bulgu mevcut olmayıp (Resim-2) ikili immünsüpresif tedavi ve profilaktik tedavilerini almaktadır.

Tartışma: AKİT halen birçok hematolojik hastalık için en etkili tedavi yöntemidir. KİT sonrası gelişen sitopeniler birçok sistemi etkileyen komplikasyonlar oluşturabilmektedir. 1 Hastalarda gelişen ve bazen de uzayabilen nötropeniler, kullanılan immünsüpresif tedaviler ile hemen her sistemi tutabilen enfeksiyöz komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu enfeksiyonlar içinde fungal enfeksiyonlar gittikçe artan bir bölümü oluşturmakta ve İnvaziv pulmoner fungal enfeksiyonlar, fungemi, mukormikoz, fungal osteomyelit ve septik artrit gibi klinik tablolarla ortaya çıkabilmektedir. Fungal osteomyelit oldukça nadir görülen bir durumdur. İnvaziv aspergilloz kemik enfeksiyonlarının %1,7 -%5,6 sını oluşturmaktadır. 2 Kandida fungal osteomyelitte en sık bildirilen etkenidir. Kemik aspergillozu en sık %34 oranı ile vertebrayı ve %17'sinde uzun kemikler ve eklemleri tutar. Ayak kemiklerini ise sadece %5 oranında tutar. 3 İnvaziv fungal enfeksiyon tedavisi hem medikal hem cerrahi olarak planlanmalıdır. 4 Sistemik medikal tedavide yeni triazolollerin kullanımına başlanmasına rağmen invaziv fungal enfeksiyonlarda ilk basamak tedavide tercih hala Lipozomal Amfoterisin B5 ya da Vorikonazolden yanadır.

Sonuç: AKİT, hematolojik malignitelerde hayat kurtarıcı bir tedavi yöntemidir ancak komplikasyonları da fazladır. Fungal osteomyelit oldukça nadir görülüp ayak kemiği tutulumu ise fungal osteomyelitlerin sadece %5'ini oluşturmaktadır. Antifungal tedavi yanında cerrahi de tedavi yönetiminde oldukça etkilidir.

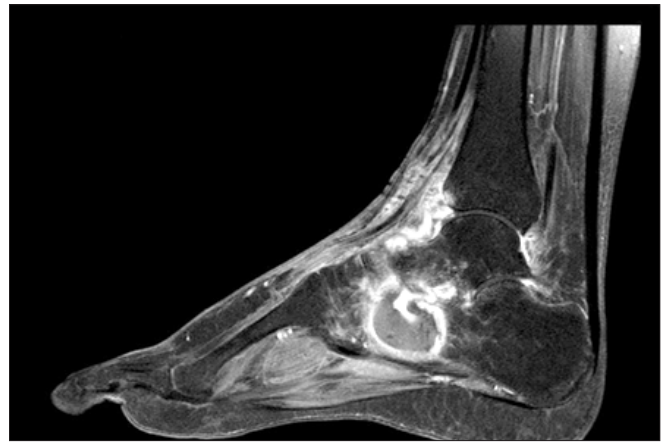
Anahtar Kelimeler: Aspergillus osteomyeliti, fungal osteomyelit, Lipozomal Amfoterisin B

Kaynaklar

1. Krouwer HG, Wijdsicks EF. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurol Clin*, 2003;21(1): 319-352
2. Kohli R, Hadley S. Fungal arthritis and osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19:831-51.
3. Gamaletsou, Maria N., et al. "Aspergillus osteomyelitis: epidemiology, clinical manifestations, management, and outcome." *Journal of Infection* 68.5 (2014): 478-493.
4. Gabrielli, E., et al. "Osteomyelitis caused by Aspergillus species: a review of 310 reported cases." *Clinical Microbiology and Infection* 20.6 (2014): 559-565.
5. Kirby A, Hassan I, Burnie J. Recommendations for managing Aspergillus osteomyelitis and joint infections based on a review of the literature. *J Infect* 2006; 52: 405-414.



Resim 1. Aspergillus osteomyeliti görünümü



Resim 2. Aspergillus osteomyeliti düzelmiş hali

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

PS-36

Referans Numarası: 23

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE GÖRÜLEN CİLT GVHD VE EKSTARKOTPOREAL FOTOFEREZ İŞLEMİ

Şerif Öner Aydın, Behiye Çetin

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Olgu: Ototolog Kök hücre transplantasyonunda beklenmeyen şekilde ortaya çıkan kronik graft versus host hastalığında, hastalık sürecinin değerlendirilmesi ve başarılı tedavi için tıbbi tedavi ile birlikte iyi hemşirelik bakımının önemini vurgulamaktır. Nöroblastom tanısı ile izlenen 14 yaşında kız hastaya 14.08.2018 tarihinde kendi hücrelerinden toplanan periferik kök hücre kullanılarak 19.04.2019 tarihinde (CD34: 5.1X10⁶/kg) otolog kök hücre nakli yapıldı. Hazırlama rejimi 16 doz busulfex (3.2 mg/kg/gün), tek doz Mephelan (10 mg/m²/gün) içermektedir.

Bulgular: +9 günde sağ alt lobda pnömoni ile uyumlu infiltrasyon gelişti ve hasta bipapta takip edilmeye başlandı +12 günde tekrarlanan PAAG da inflamasyonun gerilediği görüldü ve hasta önce oksijen maskesiyle daha sonra oda havasında takip edildi. Hastada +14 günde nötrofil engrafmanı oldu. +105 günde cilt döküntüsü başladı. Cilt biyopsisi akut GVHD ile uyumlu idi. Grade III akut GVHD tanısı alan hastada steroid ve immünsüpresif ve kortizon tedavisinden etkili yanıt alınamadı ve ekstarkorporeal fotoferez başlandı.

7 ay süreyle hastanede aralıklı yatan ve Cilt GVHD bulguları ön planda olan hastada; Hemşirelik bakımı olarak; Koruyucu izolasyon önlemlerine dikkat edildi asta ve hasta yakını eğitimi gibi bir çok alanda, hastanın bağımlılık düzeyi belirlenerek hemşirelik bakımı verildi. Hastaya ve hasta yakınına izolasyon kuralları anlatıldı ve el yıkama eğitimi verildi. Odadaki tüm yüzeyler günde en az bir kere, uygun dezenfektan solüsyon ve toz

bırakmayan bez ile silindi. Dışarıdan gelen oyuncak ve eşyalar enfeksiyon ve travma açısından kontrol edildi. Hastanın günlük vücut silme ve gün aşırı banyo yapması sağlandı. Hastaya ağız bakımı ve diş bakımı konusunda eğitim verildi. Günde en az 4-6 kez sodyum bikarbonatla gargara yapıldı. Ağız günlük muayene edildi. Minimal değişiklikler kaydedildi. Nakil sonrası erken dönemde hastanın her gün; göz, boyun, el ayakları, ayak tabanları, kol, bacak, sırt ve gövdesi kızarıklık, deriden kabarıklık kızamık döküntü varlığı açısından kontrol edildi. GVHH derecesi hesaplandı ve kaydedildi.

GVHH tedavi süresince aldığı ilaçlar cilt bütünlüğünde bozulma, kanamaya eğilim, sıvı elektrolit dengesinde bozulma, artan karın ağrısı, bulantı, kusma gibi faktörlere bağlı travmalardan korumak için düşme riski değerlendirildi. Hastada kas erimesi komplikasyonu geliştiği için fizik tedavi ve rehabilitasyon merkezi ile ortak çalışarak egzersizler yaptırıldı. Braden Risk değerlendirme skalası değerlendirildi. Hastanın aldığı çıkardığı takibi sık aralıklarla hesaplandı. Kilo takibi yapıldı. Kandaki elektrolitler bakıldı Bilinç düzeyi takip edildi. Kan gazı takibi yapıldı. Günlük gaita sayısı, miktar, renk, mukus yönünden takip edildi, değişiklikler kayıt edildi. Yüksek doz steroidle bağlı oluşabilecek komplikasyonlar yönünden hasta takip edildi, değişiklikler kaydedildi. Ağrı yönetiminde analjezikleri uygulamanın yanında pozisyon değiştirmek, ılık banyolar, çevrenin sakin ve sessiz olmasını sağlamak, okuma, müzik dinleme vb. uygulamalar yapıldı.

Tartışma: Hastayla 24 saat beraber olan hemşirelerin iyi bir gözlemci olarak hastanın değişimlere verdiği tepkileri erken fark etmesi gerekir. Ş.K isimli hastanın ağır GVHH 'da tedavinin yanında yapmış olduğumuz değerlendirmeler doğrultusunda uyguladığımız hemşirelik bakımıyla hastanın minimal düzeyde zarar görmesini sağladık.

Sonuç: Fotoferez öncesi ve sonrası vital bulgu takibi alındı, olası komplikasyonlar yönünden takip edildi. Hasta ve hasta yakınına fotoferez işlemi öncesi ve sonrası dikkat etmesi gerekenler hakkında eğitim verildi. Fotoferez işlemi sırasında ve sonrası güneş gözlüğü takması önemle vurgulandı. (29-30).08.19'da fotofereze başlama, (26-27).09.19'da birinci ay, (07-08).11.19'da üçüncü ay değerlendirmeleri yapıldı, kayıt edildi. (26-27).09.19'daki üçüncü ay fotoferez seansından sonra kollarda başlayan cilt ve ciltteki lekelerin renginde açılma ve azalma kayıt edildi.

Anahtar Kelimeler: Otolog Kök Hücre Nakli, Kronik Gvhh, Ekstarkorporeal Fotoferez



Resim 2. CİLT GVHH GRADE III



Resim 3. CİLT GVHH GRADE III

■ Lenfoma

PS-37

Referans Numarası: 82

TRANSFÜZYON İLİŞKİLİ AKUT AKCİĞER HASARI VE ANAFİLAKTİK ŞOK BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU

Metban Mastanzade, İpek Yönel Hindilerden, Marjan Jabbarlı, Sevgi Kalayoglu Beşik, Meliha Nalçacı

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

Giriş: Transfüzyon ilişkili akut akciğer hasarı (TİAAH) ve anafilaksi akut transfüzyon reaksiyonları arasında nadir görülen ancak mortal seyirli olabilen reaksiyonlardır. TİAAH 1/10000'den nadir, anafilaksi sıklığı ise 1/20000-50000 arasında değişmektedir. FDA verilerine göre transfüzyon ilişkili tüm ölümlerin %36'sı bu iki tablo nedeniyle gelişmektedir. Burada mobilizasyon öncesi aferez trombosit replasmanı sonrası gelişen anafilatik şok ve akut akciğer hasarı bulgularının birlikte izlendiği bir olgu sunulmuştur.

Olgu: 20 yaşında kadın hasta; bir yıl önce evre IIIB Hodgkin lenfoma tanısı kondu. Refrakter Hodgkin lenfoma nedeniyle 3 kür brentixumab vedotin



Resim 1. CİLT GVHH GRADE III

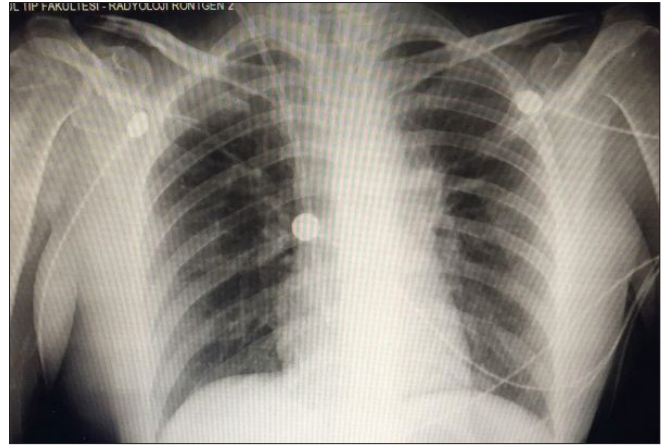
ve bendamustin sonrası tam yanıtı halde otolog kök hücre mobilizasyonu amacıyla yatırıldı. DHAP tedavisi 11. gününde mobilizasyon öncesi hastaya 23 yaşında bekar kadın vericiden takılan aferez trombosit transfüzyonunun bitiminden 30 dakika sonra başlayan karın ağrısı yakınması ve gaita inkontinansı oldu. Ardından hipotansiyon (50/20 mm/Hg) ve filiform nabız gelişen hastaya 1500 cc/saat sıvı replasmanı, 40 mg metil prednizolon, 10 mg klorfeniremin ve 50 mg ranitidin IV uygulandı. Hipotansiyonun sıvı replasmanına rağmen devam etmesi ve öksürük şikayeti gelişmesi üzerine 0.3 mg adrenalin kas içine uygulandı. Adrenalin sonrası 5. dakikada hastada ses kısıklığı, nefes darlığı gelişti. Fizik muayene bulgularına ateş (38.3 °C) boyun venöz dolgunluğu ve sessiz akciğer eklendi. Hastaya 8 litre/dk'dan oksijen tedavisi başlanarak inhaler adrenalin uygulandı. Bazal sPO₂ %96'dan aniden %12 ye düştü. Hastaya 0.3 mg kas içi adrenalin tekrarlanarak ambuya geçildi. Ambu altında alınan arter kan gazında pH: 7.24, PO₂:23, PCO₂:40, HCO₃:16, laktat:5.5, PaO₂/FiO₂: 37.7 olarak hesaplandı. Bu sırada tansiyonu 100/60 mm/Hg'ye yükselen hastaya IV diüretik uygulandı. Zor entübasyon olasılığı nedeniyle KBB konsültasyonu istendi. Yatak başı değerlendirilen hastada larinks ödemi saptanmadı. Ambuya rağmen saturasyon %35 i geçmeyen hasta orotrakeal entübe edildi. Entübasyon ile trakeal tüpten toplamda 2500 cc sıvı aspire edildi. Sıvı aspirasyonu sonrası oksijen altında sPO₂ %90 olan hasta yoğun bakıma transfer edildi. Toplam dört litreyi bulan aspirasyon sonrasında hastanın bulguları bir gün sonra tamamen normale döndü. Tüm bulgularıyla hasta TİAAH ve anafilaktik çok kabul edildi. Yirmi saat sonra ekstübe edilen hastada servis takibine devam edildi.

Tartışma: TİAAH ve anafilaksi transfüzyon ilişkili immün reaksiyon sonucu gelişen nadir komplikasyonlardan ikisidir. Hastamızda erken dönemde anafilaksi bulguları ön planda olup klinik gastrointestinal semptomlar ve hipotansiyonla başlamış, solunum semptomları ve ateş obstrüksiyon bulguları olmadan daha sonra tabloya eklenmiştir. Larinks ödemi olmamasına rağmen derin hipoksemi, mekanik ventilasyon ve trakeal tüp aspirasyonu sonrası bulguların hızla düzelmesi olguya TİAAH'nin da eşlik ettiğini düşündürmektedir. TİAAH etyolojisinde HLA antikorları ve donör kaynaklı lipitlerle permeabilite artışı suçlanmaktadır. Tablonun hızla gelişmesi ve takibinde de aynı hızla iyileşme olması nedeniyle olası şüpheli antikor değerlendirmeleri yapılamamıştır. Verici ve kan ürününün geriye dönük sorgulanmasında kadın ancak nullipar vericiden alınan trombositin 2. gününde takılmış olduğu bilgisine ulaşıldı. İki tablo da dinamik müdahale gerektiren, gecikme halinde hayatı tehdit eden tablolardır. İki tablonun birlikte geliştiği bu hastada tüm ilgili birimlerin etkin müdahalesiyle sonuç yüz güldürücü olmuştur.

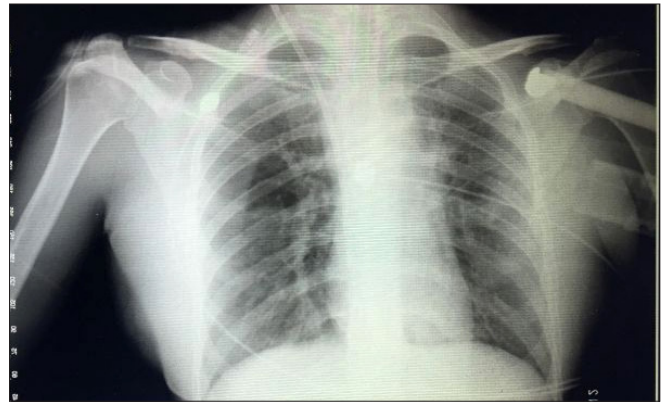
Anahtar Kelimeler: transfüzyon, anafilaksi, reaksiyon, TİAAH, lenfoma, mobilizasyon

Kaynaklar

1. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. Ann Intern Med 2012; 157:49.
2. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood 2009; 113:3406.
3. <https://www.fda.gov/media/124796/download> (Accessed on July 24, 2019)
4. Nishimura M, Mitsunaga S, Ishikawa Y, Satake M. Possible mechanisms underlying development of transfusion-related acute lung injury: roles of anti-major histocompatibility complex class II DR antibody. Transfus Med 2003;13:141-147
5. Popovsky MA, Chaplin HC Jr, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. Transfusion 1992;32:589-592
6. Enright H, Davis K, Gernsheimer T, et al. Factors influencing moderate to severe reactions to PLT transfusions: experience of the TRAP multicenter clinical trial. Transfusion 2003; 43:1545
7. Bjerrum OJ, Gersild C. Class-specific anti-IgA associated with severe anaphylactic transfusion reactions in a patient with pernicious anemia. Vox Sang 1971; 21:411



Resim 1. Ekstübe olan hasta servise alındıktan sonraki akciğer grafisi



Resim 2. Entübasyon tüpünden 3 litre sıvı boşaltıldıktan sonraki akciğer grafisi

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

PS-38

Referans Numarası: 24

DMSO İLE DONDURULAN KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN KARDİOVASKÜLER KOMPLİKASYON

Şerif Öner Aydın

Marmara Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Amaç: Dimetil sülfoksit kriyoprotektif bir ajan olup kök hücre naklinde toplanan ürünün dondurulması işleminde dehidratasyonu hasarını önlemek amacıyla kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkileri; bulantı, kusma ve abdominal kramplar, kardiyovasküler komplikasyonlar, respiratuvar arrest ve diffüz alveoler kanama bildirilen diğer toksik etkilere sahiptir. Bu olguda amaç nakil sırasında komplikasyon gelişen hastaya acil müdahalenin ve hemşirelik girişimlerinin önemini vurgulamaktır.

Olgu: Nöroblastom tanısı ile izlenen 8 yaşında erkek hastaya 15.03.2016 tarihinde dimetil sülfoksit ile dondurulup saklanan periferik kök hücre çözdürülerek (CD34: 6.7X10⁶/kg) otolog kök hücre nakli yapıldı.

Bulgular: İnfüzyondan 3 saat sonra hastada takipne ve dispne gözlemlendi. Çekilen EKO sonucu hastada dimetil sülfoksit komplikasyonu sonucu belirgin kalp yetmezliği görüldü. Dopamin ve dobutamin başlanan hasta artan solunum sıkıntıları sonucu entübe edilerek ventilatörle izlendi. +2. Günde ekstübe edilen hastada solunum sıkıntılarının gerilediği görüldü. +16. Günde hasta nötrofil engramı oldu.

Tartışma: Hastaya 24 saat beraber olan hemşirelerin iyi bir gözlemci olarak hastanın değişimlere verdiği tepkileri erken fark etmesi gerekir. Ç.Ö. isimli hastada yapmış olduğumuz değerlendirmeler doğrultusunda uyguladığımız hemşirelik bakımıyla hastanın minimal düzeyde zarar görmesini sağladık.

Anahtar Kelimeler: otolog kök hücre nakli, kök hücre dondurma, dmso, kardiyovasküler komplikasyon