

Poster Bildiriler

■ Lenfoma

P-01

Referans Numarası: 16

DİRENÇLİ YAYGIN NON-HODGKİN LENFOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNE BAŞARILI KÖPRÜ OLARAK İBRUTİNİB-GEMİTABİN-VİNORELBİNMürüvvet Seda Aydın¹, Mehmet Sezgin Pepeler¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş¹, Gülsüm Özet¹¹Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Yaygın non-Hodgkin lenfomada hastaların yaklaşık %30-40'ı ilk tedaviye yanıtıdır ya da daha sonra nüksle başvurur. Bu hastaların da %50 kadarı kurtarma rejimlerine yanıtıdır olması nedeniyle olog kök hücre nakline uygun değildir. Üstelik germinal merkez dışı fenotipin de kötü seyirli olduğu bilinmektedir. Böyle hastalar için yeni nesil ajanların kullanıldığı klinik çalışmalara hastaların yönlendirilmesi önerilmektedir. İbrutinib, bu yeni nesil ajanlardan biridir [1, 2].

Vaka: Bilinen ek hastalığı olmayan otuz-dokuz yaşında erkek hasta, dış merkezde evre 4A, germinal merkez dışı (BCL2 +, BCL6 +, Ki-67 %100) yaygın non-Hodgkin lenfoma tanısı aldı. Tanıda uluslararası prognostik indeks skoruna göre orta riskli idi. Hastaya 6 kür R-CHOP kemoterapisi bitiminde metabolik progresyon olması üzerine, 2 kür R-DHAP kurtarma rejimi uygulanmıştı. Ancak bu tedavinin de bitiminde hastalık ilerlemesi saptanması üzerine hastada yeniden biyopsi ile yaygın non-Hodgkin lenfoma (MUM1+, BCL6 kısmi+, Ki-67 %90) tanısı tekrar teyit edilmiş; tedavi ve kök hücre nakli amacıyla kliniğimize yönlendirilmişti. Lomber ponsiyonunda tutulum saptanmayan hastaya intratekal profilaksiler ile beraber doz ayarlı R-EPOCH rejimi başlandı. Tedavi seyrinde lenf nodu boyutlarında gerileme izlenmedi. Bunun üzerine ibrutinib 560 mg/gün dozunda devamlı olarak, gemcitabin (1000 mg /m²/gün, 1 ve 15. günler) ve vinorelbin (25 mg/m²/gün, 1 ve 15. günler) ile kombine olarak uygulandı. İkinci kür çıkında yeterli kök hücre toplanan hastada üçüncü kür sonrasında metabolik tam yanıt izlendi. Hastaya BEAM hazırlama rejimi ile olog kök hücre nakli sorunsuz bir şekilde gerçekleştirildi. İbrutinib, hazırlama rejiminden hemen önce kesildi. Hastada 12. günde nötrofil ve 16. günde trombosit engraftmanı oldu. Hasta naklin ikinci ayında remisyonda izlenmektedir.

Tartışma ve Sonuç: İbrutinibin relaps/refrakter yaygın non-Hodgkin lenfomada tek ajan kullanımının özellikle germinal merkez dışı fenotipteki etkinliği (%37 toplam yanıt) daha önce gösterilmiştir [3]. Takiben ibrutinib-bendamustin-rituksimab kombinasyonu çalışması umut vadecili olmuş iken [4], rituksimab-gemcitabin-dekzametazon-sisplatin kombinasyonunda ise beklenen fayda görülemedi [5]. İbrutinib, rituksimab ve lenalidomide beraber germinal merkez dışı non-Hodgkin lenfomada, %55 toplam ve %35 tam yanıt göstermiştir [6]. Bizim hastamızda; daha önce hiç gemcitabin ve vinorelbin tüketmemiş olması ve bu rejimin toksisite profili açısından güvenilir olması sebebi ile [7] ibrutinible kombinasyonunu tercih ettik. Bu rejimin vakamızda olduğu gibi gerçekten etkili ve güvenilir olduğunu gösteren klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Gemcitabin, İbrutinib, Yaygın non-Hodgkin lenfoma

Kaynaklar

1. Skrabek, P., et al., Emerging therapies for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Curr Oncol*, 2019. 26(4): p. 253-265.
2. Hou, K., et al., Efficacy and safety of ibrutinib in diffuse large B-cell lymphoma: A single-arm meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020. 152: p. 103010.
3. Wilson, W.H., et al., Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*, 2015. 21(8): p. 922-6.
4. Kedmi, M., et al., Ibrutinib, Bendamustine, Rituximab Combination for Relapsed and Refractory Aggressive B Cell Lymphoma — Interim Analysis of Phase II Clinical Trial. *Blood*, 2018. 132: p. 4186-4186.
5. Kuruvilla, J., et al., Canadian Cancer Trials Group (Cctg) Ly.17: A Randomized Phase II Study Evaluating Novel Salvage Therapy Pre-Autologous Stem Cell Transplant (Asct) In Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (Rr-Dlbc) - Outcome Of Ibrutinib + R-Gdp. *Hematological Oncology*, 2017. 35(S2): p. 88-88.
6. Ramchandren, R., et al., The iR2 Regimen(Ibrutinib, Lenalidomide, and Rituximab) Is Active with a Manageable Safety Profile in Patients with Relapsed/Refractory Non-Germinal Center-like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*, 2018. 132(Supplement 1): p. 402-402.
7. Müller-Beissenhertz, H., et al., Gemcitabine, vinorelbine and prednisone for refractory or relapsed aggressive lymphoma, results of a phase II single center study. *Ann Hematol*, 2005. 84(12): p. 796-801.

■ Pediatrik Konular

P-02

Referans Numarası: 101

PEDİATRİK ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE TREOSULFAN BAZLI HAZIRLIK REJİMLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİHatice İlgen Şaşmaz^{1,2}, Ali Bülent Antmen¹, Barbaros Şahin Karagün¹, Utku Aygüneş¹, Duygu Türksoy¹, Işın Küçükdeğir¹¹Acıbadem Adana Hastanesi²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Miyeloablative ve immünosupresif etkilerle sahip bifonksiyonel bir alkilleyici ajan olan treosulfan, malign ve malign olmayan hasta çocuklarda HKHN için ana hazırlayıcı ajanlardan biri olarak giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır. Treosulfanın yan etkileri busulfan ile kıyaslandığında kabul edilebilir ölçüdedir. Çocuklarda allojenik HKHN için treosulfan kullanan az sayıda literatür bulunmaktadır. Bu çalışmada merkezimizde hazırlık rejiminde treosulfan kullanılan hastalarımız ile ilgili deneyimlerimizi bildirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Acıbadem Adana Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde 2013-2021 yılları arasında 460 allojenik hematopoetik hücre nakli gerçekleştirildi. Kırkdokuz vakada, treosulfan allojeneik HKHN de hazırlık rejiminde kullanıldı. Tıbbi kayıtlar ve tedavi yöntemleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmaya, yaşları 9 ay ile 17 yıl arasında değişen, ortalama 8.12 yıl olan ve hazırlık rejiminde treosulfan kullanılan 49 hasta dahil edildi. Hastaların 25'i erkek, 24'ü kızdı. Yirmialtı hasta talasemi majör, 8 hasta orak hücreli anemi, 8 hasta immün yetmezlik, dört hasta konjenital hemofagositik lenfositosis, bir hastamielodisplastik sendrom, bir hasta metakromatik lökodistrofi, bir hasta Diamond Blackfan anemili hastaydı. Yirmibir hastaya akraba dışı vericiden HKHN yapıldı. Griscelli sendromlu bir hastaya anneden haploidentik transplantasyon yapıldı. Hastalara -6 ila -4. günlerde 10-14 g/m²/gün dozunda intravenöz olarak treosulfan dozları verildi. 12 hastada treosulfan dozu kan ila düzeyine göre değiştirildi. Oniki hastanın altısında treosulfan dozu artırıldı, altısında treosulfan dozu azaltıldı. Ciddi bir toksisite ile karşılaşılmadı. Üç hastada şiddetli mukozit görüldü. Beş hastada pigmentasyon değişiklikleri ve soyulma dahil sınırlı cilt toksisitesi vardı. İki hastada deri erozyonu ve pul pul dökülme görüldü. İki hastada minimal karaciğer toksisitesi meydana geldi. Venokluziv hastalık görülmüdü. İlk 100 gün içinde üç hasta şiddetli GVHD ve sepsis nedeniyle öldü.

Sonuç: Bu çalışma yüksek riskli klinik özelliklere sahip olan veya HLA uyumlu akraba içi donörü olmayan pediatrik hastalarda bile treosulfanın güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Treosulfan, Çocuk, Hazırlık Rejimi

Kaynaklar

1. Slatter MA, Kanchan R, et al. Treosulfan, fludarabine conditioning for HSCT in children with Primary Immunodeficiency: UK experience. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(3):529-36.
2. Slatter MA, Gennery AM. Treosulfan-based conditioning for inborn errors of immunity *Ther Adv Hematol* 2021;12: 1-19.
3. Chiesa R, Standing JF, et al. Proposed Therapeutic Range of Treosulfan in Reduced Toxicity Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Conditioning: Results From a Prospective Trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):264-73.
4. Bernardo ME, et al. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with thalassaemia major. *Br J Hematol* 2008;43(4):548-51.
5. Marzollo A, Calore E, et al. Treosulfan-Based Conditioning Regimen in Sibling and Alternative Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Sickle Cell Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017; 9(1): e2017014.

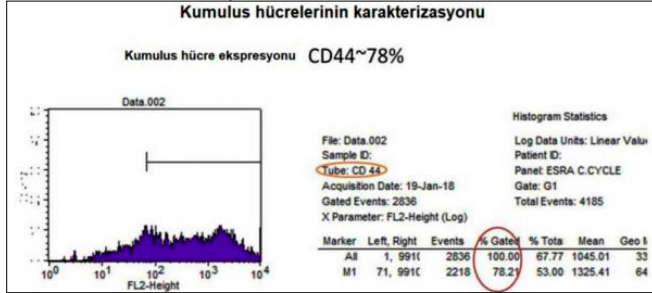
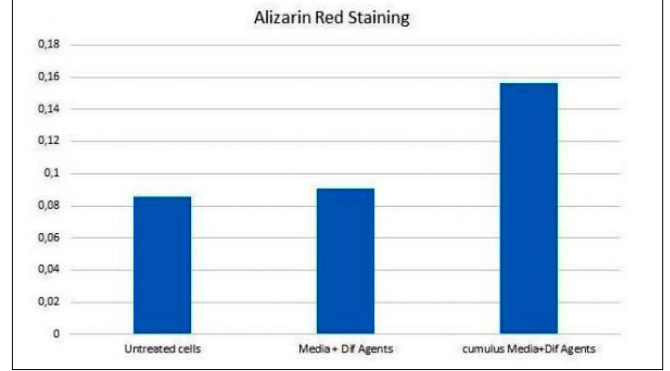
■ Hematopoietik Olmayan Kök Hücreler

P-03

Referans Numarası: 102

KUMULUS HÜCRELERİNİN OSTEOJENİK DİFFERANSİYASYONA ETKİSİDerya Burukcu¹, Sema Yılmaz², Oya Alagöz³, Erkut Attar³, Cumhuri Kaan Yaltırık⁴, Fikretin Şahin¹, Esra Aydemir⁵¹Yeditepe Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü²Uşak Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji³Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum⁴Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Beyin, Omurilik Ve Sinir Cerrahisi⁵Biruni Üniversitesi Biyomedikal Mühendislik Bölümü

Kök hücreler kendini yenileme ve farklı hücrelere diferansiye olmaları bakımından çok ilgi çeken bir alandır. Vertebral diskin iç çekirdeğinden oluşan insan nükleus pulposus hücreleri (hNPCs) çok önemli bir kök hücre belirticidir. Fakat kök hücre farklılaşmasını uyaran oluşum *in vitro* şartlarda her zaman başarılı olmaz. Hazırlama medyumları kültüre edilmiş hücreler tarafından medyuma salınan değerli metabolitler, büyüme faktörleri ve ekstraselüler matriks proteinleri gibi bileşenleri içerir. Böyle bir durumda kumulus hücrelerinin (CCs) kullanımı avantaj sağlayabilir mi araştırmak istedik. Biz kumulus hücrelerinden zengin hazırlama medyumunun alıcı hücrelerini farklılaşma adına yönetebileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma, kumulus hücrelerinden oluşturulmuş hazırlama medyumunun kemik oluşturan mesodermal kaynaklı nükleus pulposus hücrelerinin farklılaşması oluşumuna katkıda bulunacağını hedeflemiştir. Araştırmamızda kumulus hücrelerinden oluşturulmuş hazırlama medyumunun osteojenik farklılaşmayı artırdığı gösterilmiştir. Dolayısıyla kumulus hücreleri içeren hazırlama medyumuna alışılagelmiş farklılaşma sağlayan medyumların aksine osteojenik farklılaşmayı artıran etkin bir medyumdur.

Anahtar kelimeler: Kumulus hücresi, kök hücre, osteogenesis, farklılaşma**Kumulus hücrelerinin izolasyonu ve çoğaltılması****Kumulus hücrelerinin karakterizasyonu****Kumulus hücrelerinin osteojenik farklılaşması**

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-04

Referans Numarası: 103

ALLOJENİK NAKİL SONRASI, NAKİL İLİŞKİLİ-MİKROANJİOPATİK HEMOLİTİK ANEMİ GELİŞEN BİR HTLV-1 POZİTİF LÖSEMİ/LENFOMA VAKASIKayra Somay¹, Elif Birtaş Ateşoğlu², Ümit Barbaros Üre², Zela Şahin Tırnova², Burhan Ferhanoğlu²¹Koç Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı²Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Hematopoietik kök hücre nakli, özellikle relaps/refrakter hematolojik malignitelerde sık kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Ancak, özellikle allojenik kök hücre nakil (AKHN) yapılan hastalarda nakil ilişkili komplikasyonlar oldukça sık görülmektedir. Nakil ilişkili mikroanjyopatik hemolitik (Nİ-MAHA) anemi bu komplikasyonlardan biridir ve nadir fakat yüksek mortaliteye sahip durumlardan biridir. Bu vaka sunumunda, tedaviye refrakter HTLV ilişkili lenfoma nedeniyle allojenik kök hücre nakil yapılan ve Nİ-MAHA gelişen bir olguyu tartışmak istiyoruz.

Olgu: Öncesinde bilinen hastalığı olmayan Romanya asıllı 37 yaş kadın hastada Romanya'da, sağ maksilla ve sağ orbitada şişlik ile başvurduğunda nazal tomografi ve beyin MR görüntülemesinde sağ maksiller sinüs tümörü saptanmış. Yapılan doku örneklemesinde periferik T hücreli HTLV ilişkili lenfoma tespit edilmiş. Anti viral (lamivudin ve zidovudin) tedavi ile birlikte 3 kür CHOP tedavisi uygulanan hastanın ara PET değerlendirmesinde deauville skoru 5 olarak raporlanmış. Sonrasında ülkemize gelen hastaya lokal radyoterapi ile ikinci basamak tedavisi olarak 3 kür DHAP rejimi verildi ve tam remisyon sağlandı. Allojenik kök hücre nakli ile konsolidasyon kararı alınan hastanın erkek kardeşi HLA tam uyumlu olarak tespit edildi, HTLV1 negatif olduğu gösterildi. Myeloablative Fludarabine-Busulfan hazırlık rejimi ile AKHN, 5 Mayıs 2021 tarihinde uygulandı. Graft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisinde siklosporin ve metoteksat kullanıldı. Nakil sonrası 15.gün nötrofil ve 22.gün trombosit engarfanı gelişti. Nakilin birinci ayında gelişen Grade 1 cilt GvHD'si 1mg/kg metilprednizolon ile kontrol altına alındı. Nakil sonrası 36.gün trombosit değerlerinin 41.000/mm³'ten 22.000/mm³'e yarılanarak azaldığı gözlemlendi. Trombositopeni ile birlikte normositer anemi (Hgb:7.7 gr/dl, MCV:80 fl) mevcuttu. Periferik yaymada fragmanite eritrositler görüldü. LDH yaklaşık üç kat yükselmisti. Haptoglobulin düşüklüğü ve kreatinin değerlerinde yükselme saptandı. Hastada ön planda ilaç ilişkili mikroangiopatik hemolitik anemi düşünüldü ve kullandığı kalsinörin inhibitörü kesildi. Eş zamanlı hipertansiyon gelişen hastada nörolojik fonksiyonlarda da gerileme olması nedeniyle Kraniyal MRI görüntülemesi yapıldı; posterior rezersible ensefalopati sendromu (PRES) ile uyumlu bulgular saptandı ve agresif anti hipertansif tedavi başlandı. Bir hafta boyunca günlük hemogram kontrollerinde trombositopenide düzelme olmaması ve periferik yaymada şişotizitlerin devam etmesi, LDH değerinin 2339 IU/l olarak görülmesi üzerine ADAMTS 13 aktivitesi istenerek terapötik plazmaferes tedavisine başlandı. ADAMTS 13 aktivitesi normal aralıkta sonuçlandı. Hastada Nİ-MAHA tanısı konuldu. Plazmaferes ile LDH değerleri normal aralığa yaklaşırken, trombosit sayısı iki katına yükseldi ve kreatinin değerleri gerilemeye başladı.

Bu arada, Allokit 92.gününde kemik iliği biyopsisi kontrolü yapıldığında kimerizm %97 olarak bulundu. Eritroid ve granülositik kolonilerin olduğu görülerek engraftman kusuru olmadığı kanısına varıldı. Plasma değişimi sıklığı azaltıldığında MAHA prosesinde artış olması üzerine Rituximab 375mg/m² haftada 1, 4 hafta uygulandı ve 4 kür sonunda 60.000/mm³ trombosit sayısına erişildi ve takiplerinde mikroanjiopatik hemolitik aneminin kontrol altına alındığı görüldü.

Tartışma: Mikroanjiopatik hemolitik anemilerden Ni-MAHA, tanısı ekartasyona dayanan, yönetimi zor bir nakil komplikasyonudur. Patofizyolojisinde endotel hasarı için altta yatan bir yatkınlık, endotel hasarına neden olan toksik bir hazırlama rejimi, ilaçlar, alloreaktivite ve/veya enfeksiyonlar gibi ek durumlar suçlanmaktadır. Tedavide ilk basamak predispozan olabilecek ilaçların özellikle mTOR ve kalsinörin inhibitörlerinin kesilmesidir. Ardından terapötik plazma değişimi, rituximab, ecilizumab, defibrotid ile tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedavi seçenekleri kısıtlı olan bu nadir komplikasyonda nakil hastalarının yakın takibi ile erken tanı hayati önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Mikroanjiopatik hemolitik anemi, allojeneik kök hücre nakli, HTLV-1

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-05

Referans Numarası: 19

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE KATETER ENFEKSİYON ETKENLERİNE YÖNELİK TRİMETOPRİM-SULFAMETOKSAZOLUN AMPİRİK KULLANIMI

Mürüvvet Seda Aydın¹, Ferda Can¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş¹, Gülsüm Özet¹

¹Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Ototolog kök hücre nakli sonrası hastaların %90'ında genellikle nedeni bilinmeyen ateş olmak üzere çeşitli enfeksiyonlar gözlenir. Hazırlama rejimi toksisitesi, mukozit, santral kateterler hem gram pozitif hem gram negatif bakteremilere yol açar. En sık bakteriyel pnömoniler, kolit, bakteremiler izlenir. Naklin dönemine göre de invaziv fungal enfeksiyonlar ve viral enfeksiyonlarda artış gözlenmektedir. Nötropenik ateşin ampirik tedavisinde önerilen, anti-psödomonal geniş spektrumlu b-laktamların ve gereğinde gram pozitif enfeksiyonları kapsayacak antimikrobiyallerin kullanımıdır [1]. Trimetoprim-sulfametoksazol engraftman öncesi dönemde, ampirik olarak tercih edilmemektedir. Ancak; Stenotrophomonas maltophilia, Pneumocystis jirovecii gibi ajanlarda etkin olduğu bilinmektedir [2].

Vaka: Bilinen oral anti-diyabetik ile regüle diyabet mellitus dışında ek hastalığı olmayan altmış-bir yaşında erkek hasta, evre 2A germinal merkez dışı yaygın non-Hodgkin lenfoma tanısı aldı. Altı kür R-CHOP ile tam remisyonda izlendikten 6 yıl sonra nöks ile başvurdu. Hastanın nöksünde ılımlı trombositopenisi (50000/mcL) mevcuttu ancak kemik iliği tutulumu ya da başka bir ikincil neden gösterilemedi. Üç kür R-ICE rejimi ile kök hücre toplaması yapıldıktan sonra; kemosensitif ikinci kısmı yanıtta BEAM hazırlama rejimi ile otolog hematopoietik kök hücre nakli yapıldı. Naklin 5. gününde nötropenik ateş nedeni ile ampirik piperasilin-tazobaktam başlandı ancak ateşin çok dirençli olması üzerine ampirik olarak 24 saat sonra tedavi meropenem ve teikoplanin kombinasyonu olarak genişletildi. Hastanın kan ve kateter kültürlerinde üreme tespit edilmemesi ve ateşlerinin sebat etmesi üzerine çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde konsolidasyon saptandı. İnvaziv fungal pnömoni ve/veya kandidemi dışlanamamaya naklin 10. gününde tedaviye lipozomal amfoterisin B eklendi. Bu süreçte ateş seyrinde tek sefer olacak şekilde azalmakla ve akut faz belirtilerleri gerilemekle birlikte hastaya ampirik intavenöz trimetoprim-sulfametoksazol eklendi ve santral geçici juguler kateteri çekildi. Hastanın ateşi kateter çekiminin ardından tekrarlamadı. Kateter ucu kültüründe Burkholderia contaminans (trimetoprim-sulfametoksazol hassas) ve Ochrobactrum anthropi (trimetoprim-sulfametoksazol hassas) üremeleri gözlemlendi. Hastanın trimetoprim-sulfametoksazol tedavisi 14. gününde kesildi. Dirençli hipokalemi nedeni ile lipozomal amfoterisin B tedavisi yerine oral vorikonazol almaya devam etmektedir. Naklin 10. gününde nötrofil engraftmanı olan hastada naklin 28. gününde henüz trombosit engraftmanı izlenememiştir.

Tartışma ve Sonuç: Burkholderia cepacia kompleksi, özellikle kistik fibrozis hastalarında enfeksiyon etkeni olabilen bir ajan olup; Burkholderia

contaminans çok sayıda alt tiplerinden biridir. Nadir bir gram negatif ajanıdır ve daha önce kontamine intravenöz sıvı infüzyonu ilişkili rapor edilmiştir [3]. Trimetoprim-sulfametoksazol genellikle aktif ajanlardan biridir [4]. Ochrobactrum anthropi de nadir izlenen gram negatif bir basildir ve insan için fırsatçı patojen olabilmektedir. Silikona yapışma kabiliyeti sayesinde de büyük sıklıkla kateter kaynaklı enfeksiyonlara yol açmaktadır [5]. Bizim vakamızda ampirik başlanan trimetoprim-sulfametoksazolu sonradan üreyen bu nadir mikroorganizmalara karşı etkin olması ve hastanın santral kateterinin erken dönemde çekilmiş olması nedeni ile klinik yanıt kısa zamanda alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Kateter kaynaklı enfeksiyonlar, Ototolog transplantasyon

Kaynaklar

- Christopeit M, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of infections in patients undergoing high-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell transplantation. 2020 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2021 Feb;100(2):321-336.
- Averbuch D. Bacterial Infections. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 36.
- Moehring RW, et al. Outbreak of bacteremia due to Burkholderia contaminans linked to intravenous fentanyl from an institutional compounding pharmacy. JAMA Intern Med. 2014;174(4):606.
- Spencer, et al. "An Overview of the Treatment of Less Common Non-Lactose-Fermenting Gram-Negative Bacteria." Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy 40.9 (2020): 936-951.
- Caroleo B, et al. Catheter-related Bloodstream Infections: A Root Cause Analysis in a Series of Simultaneous Ochrobactrum anthropi Infections. Curr Pharm Biotechnol. 2019;20(8):609-614.
- Zhu M, et al. Clinical characteristics of patients with Ochrobactrum anthropi bloodstream infection in a Chinese tertiary-care hospital: A 7-year study. J Infect Public Health. 2018 Nov-Dec;11(6):873-877.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-06

Referans Numarası: 104

RELAPS AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİLİ ÇOCUKTA ARDIŞIK İKİ NAKİLDE GREFT REJEKSİYONU VE KEMİK İLİĞİ ASPIRASYON BULGULARI

Şefika Akyol¹, Şebnem Yılmaz¹, Özlem Tüfekçi¹, İlknur Akansu², M. Akif Yeşilipek³, Hale Ören¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı ve Kök Hücre Nakil Ünitesi, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

³Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Antalya Hastanesi, Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi, Antalya

Giriş: Hematopoietik kök hücre naklinde (HKHN) greft yetmezliği yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyondur. Burada aynı akraba dışı vericiden yapılan her iki nakilde de greft rejeksiyonu (GR) gelişen relaps akut lenfoblastik lösemili bir çocuk olgu sunulmuştur.

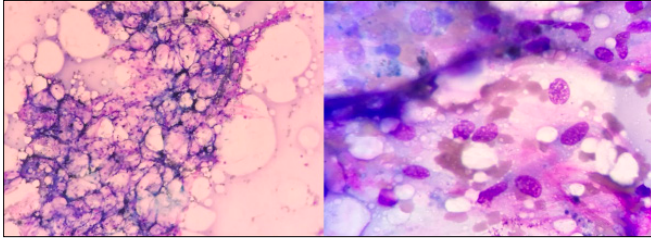
Olgu: Erken izole testis relapsı gelişen sekiz yaşındaki B öncül ALL tanılı erkek hastaya ALL-Rez BFM 2012 protokolü S2 kolu tedavisi başlandı. Sağ testise orşiektomi ve sol testise biyopsi yapıldı. HKHN nakli endikasyonu konan hastaya R2 bloğu ardından 9/10 uyumlu (allel düzeyinde HLA-A uyumsuzluğu) akraba dışı vericiden nakil planlandı. Kondisyon rejimi tüm vücut ışınlaması ve etoposid idi. B Rh (-) hastaya A Rh (+) vericiden 5,3x10⁶/kg CD34 (+) ve 1,3x10⁸ CD3 (+) hücre içeren periferik kök hücre ürünü verildi. Greft versus host hastalığı profilaksisi ATG, siklosporin ve metotrekstat ile yapıldı. Nakil sonrası +16, +17 ve +18. günlerde mutlak nötrofil sayısı (MNS) 500-500-600/µL'ye ulaşarak nötrofil engraftmanı sağlandı. Ancak hastanın +18. günde 38,1 °C'ye ulaşan ateş yüksekliği, +19. günde el ve ayaklarda eritemli ve basmakla solan döküntüsü gelişti ve MNS sırasıyla +19, +20. ve +21. günde 200-100-0/µL'ye düştü. Öncelikle viral enfeksiyon olabileceği düşünüldü, ancak CMV ve EBV PCR (-) bulundu. MNS düşmesi ile birlikte CRP 20 mg/l, prokalsitonin 4,4 ng/mL, D-dimer 1 µg/mL, fibrinojen 4,36 g/L ve LDH 737 U/L'ye yükseldi. +27. günde yapılan kemik iliği aspirasyonunda (KİA) aplazik ilikte yoğun makrofaj infiltrasyonu izlendi (Resim 1) ve aynı gün ferritin >15.000 ng/mL saptandı. Süreçte ön planda GR düşünüldü, siklosporin kesildi ve hemofagositik lenfositosisoz

açısından üç gün 10 mg/m²/gün deksametazon verildi. Agranülositozu ve pansitopenisi devam eden olguda kimerizm %100 alıcı olarak saptandı ve GR olduğu kesinleşti. Yoğun destek tedavisi verilen olguya ilk nakilden 43 gün sonra fludarabin ve siklofosfamid kondisyonu sonrası aynı vericiden 9,5x10⁶/kg CD34 (+) ve 9x10⁸/kg mononükleer hücre içeren ürün ile ikinci nakil yapıldı. İkinci naklin +11. gününde tekrar ateş yüksekliği, ellerde döküntü ve birlikte CRP, D-dimer, fibrinojen ve LDH yüksekliği gelişti. KİA bulguları ilk rejeksiyondaki gibiydi. Aplazide kalan olguya yönlendirdiğimiz deneyimli merkezde bakanlık onayıyla anneden haploidentik nakil yapıldı. Başarılı geçen bu üçüncü nakil sonrasında olgu 6. ayında remisyonunda ve sağlıklı olarak izlenmektedir.

Tartışma ve Sonuç: Greft yetersizliği allojeneik HKHN'de %5-14 sıklığında bildirilen, ciddi ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. GR immün mekanizma aracılığıdır ve sekonder greft kaybının en sık görülen nedeni olmakla birlikte hem primer hem de sekonder greft kaybına sebep olabilir. Greft kaybı ilişkili risk faktörleri verici tipi, HLA ve ABO uyumsuzluğu, yoğunluğu azaltılmış kondisyon, verilen kök hücre sayısı, T hücre depleksyonu, enfeksiyonlar ve non-malign hastalık olarak sıralanabilir. Hastamıza 9/10 uyumlu akraba dışı ABO uyumsuz vericiden HKHN yapıldı. Literatürde olgumuzdaki gibi GR'den ateş yüksekliği ve ferritin, LDH, CRP, D-dimer ve fibrinojen GR'den 1-7 gün önce ve rejeksiyonda anlamlı artış bildirilmiştir. İmmün aracı bir süreç olan GR, çoğunlukla alıcının T ve B lenfositleri tarafından antikor ilişkili, hücresel ya da kompleman ilişkili sitotoksikite mekanizmaları ile gelişir, ancak aktive makrofajların hiperplazisinin de etkin rolünün olduğu düşünülmektedir. Olgumuzda da kemik iliği aspirasyonunda yoğun makrofaj infiltrasyonu izlenmiştir. İkinci nakilde de GR gelişen aplazideki olgumuza farklı bir vericiden üçüncü HKHN yapılmıştır, literatürde de öneri bu yöndedir. HKHN sonrası GR ateş ve akut faz yanıtı ile kendini gösterebilir ve saptanması durumunda hastanın sağkalımı için yeniden HKHN yapılması hedeflenmelidir.

Anahtar kelimeler: greft rejeksiyonu, allojeneik kök hücre nakli, pediatrik Kaynaklar

1. Döring M, Cabanillas Stanchi KM, Feucht J, Queudeville M, Teltschik HM, Lang P, ve ark. Ferritin as an early marker of graft rejection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *Ann Hematol.* 2016 ;95:311-23.
2. Woodard P, Tong X, Richardson S ve ark. Etiology and outcome of graft failure in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:955-959.



Resim 1. İlk nakil sonrası +27. günde kemik iliğinde makrofaj infiltrasyonu

■ Multipl Myelom

P-07

Referans Numarası: 72

OTOLOG NAKİL SONRASI GEÇ NÜKS MULTİPLE MİYELOMDA DARATUMUMAB ALTINDA ARDIŞIK SİTOMEGALOVİRUS VE ASPERGİLLUS PNÖMONİSİ

Fehmi Hindilerden¹, Aslı Yüksel Öztürkmen¹, Eyüp Akkaya¹, Emine Gültürk¹

¹S.b.ü Hamidiye Tıp Fakültesi Dr.sadi Suam Hematoloji Kliniği

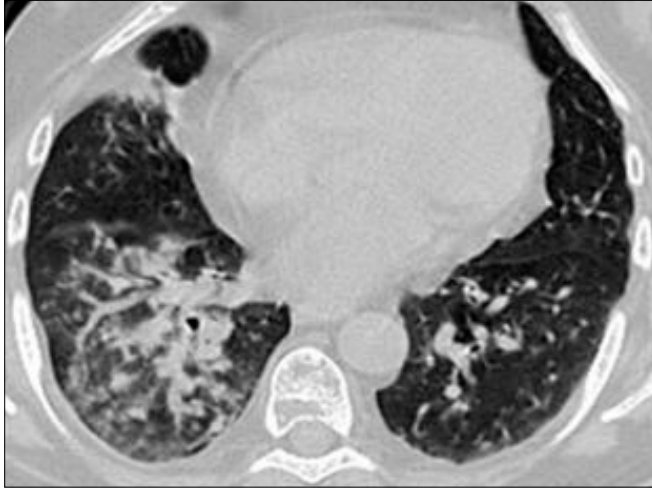
Giriş: Yeni multiple miyelom (MM) ilaçları tedavi yanıtlarında düzelme sağlasa da hematopoietik kök hücre nakili (HKHN) sonrası sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonlarının insidansında artış olmuştur. Üç veya daha fazla sıra MM tedavi sonrası invazif pulmoner aspergillus (IPA) sıklığında artış gelişebileceği bildirilmiştir.

Olgu: 68 yaşında erkek hasta 2015'te R-ISS Evre III kappa hafif zincir MM tanısı almış. Bortezomib-Talidomid-Deksametazon bazlı indüksiyon kemo-terapisiyle tam yanıt sağlanmış ve melfelan 200 mg/m² hazırlık rejimiyle

otolog HKHN uygulanmış. İlk tanıdan 4 yıl sonra MM nüksü nedeniyle ıksazomib-revimide-deksametazon (IRD) uygulanmış. 5 kür IRD sonrası kısmi yanıt sağlanmış. Hipogammaglobinemi nedeniyle aralıklı intravenöz immünglobin (IVIg) replasmanı uygulanan hastada IRD protokolüne devam edilmiş. 12.kurs IRD sonrası progresyon nedeniyle 2.kurtarma tedavisi daratumumab-bortezomib-deksametazon (DVD) uygulanmış. 2 DVD sonrası kısmi yanıt alındı ve hastalık progresyonuna kadar aralıklı IVIg desteğiyle DVD devam edildi.. 4 kür DVD 18.gününde yüksek ateş, nefes darlığı ve kuru öksürük yakınmasıyla başvurdu. Kan sayımı lökosit: 1700/mm³, nötrofil:1000/mm³, lenfosit: 400/mm³ Hgb: 9.2 g/dl, trombosit: 65000/mm³ ve biokimya testleri CRP:13 ve prokalsitonin:0.1 olarak raporlandı. Toraks BT'de sağ akciğer boyunca alt loblarda konsolide üst ve orta loblarında nodüler formda yaygın parankimal infiltrasyon alanları ve sol akciğerde yer yer interlobüler septalarda nodüler kalınlık artışları rapor edildi. İmmünsuprese hastanın pnömonisi kabul edilerek piperasillin tazobactam ve moksifloksasin ampirik başlandı. Covid PCR 2 kez negatif saptandı. Bronkoalveolar lavaj (BAL) bakteri, mantar ve tüberküloz kültüründe üreme olmadı. BAL galaktomannan negatif saptandı. BAL CMV PCR 65000 kopya/ml ve serum CMV PCR negatif saptandı. CMV pnömonisi kabul edilerek intravenöz gansiklovir (GCV) 2x5 mg/kg/gün başlandı. DVD ilişkili sitopenilerin GCV tarafından derinleşme riski nedeniyle 2 kez GCSCF uygulandı. 3 hafta intravenöz GCV sonrası Toraks BT'de pnömonide belirgin radyolojik regresyon saptandı. Oral GCV 2x900 mg ile tedavi 6 haftaya tamamlandı. 6 hafta sonunda yapılan BAL CMV PCR negatif saptandı. DVD kemoterapisine devam edildi. CMV pnömonisi tedavisinin tamamlanmasından 7 hafta sonra nefes darlığı ve kuru öksürük yakınmasıyla başvurdu. Kan sayımı lökosit: 6700/mm³, nötrofil:6200/mm³, lenfosit: 100/mm³ Hgb: 9 g/dl trombosit: 58000/mm³ ve biokimya testleri CRP:62 ve prokalsitonin:13 olarak raporlandı. Covid PCR 2 kez negatif saptandı. Toraks BT pnömoni ile uyumluydu (Resim 3). BAL yapıldı ve immünsuprese pnömoni tanısıyla Cefepim ve moksifloksasin başlandı. BAL bakteri ve tüberküloz kültüründe üreme olmadı. BAL CMV PCR negatif ancak BAL galaktomannan pozitif (7 ng/ml) saptandı. Aspergillus pnömonisi tanısıyla vorikanazol IV başlandı.

Tartışma: MM'da T ve NK hücre aktivitesinde azalma ve edinsel hipogammaglobinemi nedeniyle herpesvirus ailesi virüs aktivasyonu ve 3 veya daha fazla sıra tedavi alanlarda IPA görülebilir. Bortezomib ve steroid kombinasyonu sonrası HKHN yapılanlarda CMV reaktivasyonu bildirilmiştir. Daratumumab regülatuar T ve B lenfoid hücre ve miyeloid kökenli supressör hücre depleksyonu yaparak antitümör etki göstermektedir. Daratumumab monoterapisi altında CMV enfeksiyonu bildirilmemiştir ve IPA riski düşük olarak bildirilmiştir. HKHN öyküsü eski olan hastamızda HKHN'den ziyade lenfopeni ile sonuçlanan T ve NK hücre sayılarının baskılı olması ve yoğun MM tedavi özgeçmişinin daratumumab içerikli kemo-terapi sonrası CMV enfeksiyonun gelişmesine katkısı olabileceği düşünülmüştür. Yoğun bakım hastalarında CMV viremi sonrası IPA riskinde artış bildirilmiş olup olgumuzda CMV ve IPA ardışık enfeksiyonu gelişmesi benzer ilişkinin yoğun bakım dışı hastalarda da görülebileceğine işaret etmektedir. Daratumumab bazlı MM tedavisinde IPA ve CMV enfeksiyonu sıklığı ile ilgili ek verilere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: multiple miyelom, sitomegalovirus, aspergillus, daratumumab, otolog nakil



Resim 1. İlk tanıda Toraks BT radyolojik görünüm



Resim 6. Hafta tedavi sonrası Toraks BT radyolojik görünüm



Resim 2. Yatışındaki Toraks BT radyolojik görünüm

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-08

Referans Numarası: 20

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE ABO KAN GRUBU UYUMSUZLUĞUNUN NAKİL SONUÇLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİElshan Abdullayev Abdullayev¹, Gülcihan Özek², Savaş Kansoy², Serap Aksoylar²¹Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları²Ege Üniversitesi Pediatrik Kök Hücre Nakil Merkezi

Amaç: Bu çalışma ile amacımız; allojenik kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda, verici ve alıcı arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun nötrofil, eritrosit ve trombosit engraftman süresine, nakil sonrası akut hemolize, ilk 100 günlük eritrosit ve trombosit transfüzyon ihtiyacına, hastalık tekrarına, akut ve kronik GVHH gelişimine, relaps durumuna, mortalite ve sağkalıma etkisinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: Ege Üniversitesi Pediatrik Kök Hücre Nakil Merkezi'nde 2010-2020 yılları arasında allojenik kök hücre nakli yapılmış ve en az 100 gün yaşamış olan çocuk hastalar geriye doğru taranarak değerlendirildi. Olguların yaşı, cinsi, tanısı, transplantasyon tarihi, alıcı ve vericinin kan grubu, kök hücre kaynağı, donörün akrabalık derecesi, hazırlanma rejimi, verici ve alıcı arasındaki HLA uyumluluğu retrospektif olarak belirlendi. Olgular alıcı ve verici arasında ABO uyumsuzluk olup-olmamasına göre 2 gruba ayrıldı. ABO uyumsuzluğu olan olgular major, minör ve çift yönlü uyumsuzluk olarak üç gruba ayrıldı. Önce ABO uyumsuzluğu olan ve olmayan, daha sonra ise ABO uyumsuzluğunun alt tipine göre gruplar, nakil sonrası akut hemolitik bulguların varlığı, nötrofil, eritrosit ve trombosit engraftman günleri, transplantasyon sonrası ilk 100 günde eritrosit suspansiyon ve trombosit replasman sayısı, primer hastalık yönünden relaps durumu, posttransplant gelişen evre 3-4 akut GVHH ve ciddi kronik GVHH gelişimi ve sağkalım sonuçları açısından karşılaştırıldı. Toplanmış bu veriler SPSS 26 istatistik programına girilerek değerlendirildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdelerle, sürekli değişkenler ise ortalanca ve ortalamalarla özetlendi. Sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler ise Ki-kare ve Fisherin kesin testi kullanılarak karşılaştırıldı. Yapılan bu istatistiklerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Hastaların toplam yaşam süreleri Kaplan-Meier survival analizi yapılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Ege Üniversitesi Pediatrik Kök Hücre Nakil Merkezi'nde 2010-2020 yılları arasında allojenik kök hücre nakli yapılmış ve en az 100 gün yaşamış olan 333 çocuk hastanın %60.7'si erkek (n:202), %39.3'ü ise kadın (n:131) idi. Hastaların yaş ortalaması 8.1 ± 5.2 yıl, ortalanca yaş 7.7 yıl idi. Hastaların %55.9'unda ABO kan grubu uyumsuzluğu mevcut idi. Bu hastaların da %34.9'unda major uyumsuzluk, %46.2'sinde minör uyumsuzluk, %18.9'unda ise çift yönlü uyumsuzluk vardı. Olguların %12.9'unda evre 3-4 akut GVHH, %6.9'unda ciddi kronik GVHH gelişti. Hastaların %10.5'inde relaps izlenmiştir. Nötrofil engraftman süresi ortalanca 18.gün, eritrosit engraftman süresi ortalanca ise 25.gün, trombosit engraftman süresi ise ortalanca 22.günde gerçekleşti. Nakil sonrası ilk 100 günlük süreçte toplam eritrosit suspansiyon transfüzyonu ihtiyacı sayısı ortalanca 3, trombosit replasmanı ihtiyacı sayısı ise ortalanca 5 saptandı. Olguların %8.1'inde nakil sonrası akut hemoliz izlendi. Alıcı ve verici arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun akut ve kronik GVHH gelişimine ($p:0.44$ ve $p:0.13$), nötrofil, trombosit ve eritrosit engraftmanı üzerine ($p:0.59$, $p:0.36$ ve $p:0.13$), relaps gelişime (0.31) ve toplam yaşam süresine ($p:0.7$) etkisi saptanmadı. Major ABO uyumsuzluğu olanlarda diğer alt tiplere göre kronik ciddi GVHH oranı daha yüksek saptandı. ($p:0.03$) Nakil sonrası akut hemoliz oranı major ABO uyumsuzluk olan hastalarda anlamlı derecede yüksek saptandı ($p:0.005$).

Sonuç: Bu çalışmada; allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda alıcı ve verici arasındaki ABO kan grubu uyumsuzluğunun engraftman süreleri, graft yetmezliği ya da maliyetli hastalıklarda relaps gelişimi ile yaşam oranlarına etkisinin bulunmadığı, ancak majör ABO uyumsuzluğunun posttransplant ilk haftadaki akut hemoliz gelişimi ve uzun dönemde kronik GVHH açısından risk oluşturduğu belirlenmiştir. Özellikle pediatrik yaş grubunda daha yüksek vaka sayıları yapılan çok merkezli çalışmaların devamına ve görüş birliğine ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: ABO kan grubu uyumsuzluğu, hematopoetik kök hücre nakli, graft versus host

■ Otoimmün Hastalıklar

P-09

Referans Numarası: 106

MULTİPL MYELOM TANILI HASTADA KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU SONRASI GELİŞEN OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİGülten Korkmaz¹, Ahmet Kürşad Güneş¹, Ayşegül Binboğa Çölbeyi¹, Emel İşleyen¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş¹, Gülsüm Özet¹¹Ankara Şehir Hastanesi

Giriş: Allojeneik kök hücre nakli sonrası otoimmün hemolitik anemi (OİHA) gelişimi iyi bilinen bir komplikasyon olmakla birlikte, kök hücre mobilizasyonu sonrası OİHA gelişimi oldukça nadirdir. Lenfoproliferatif hastalıklarda OİHA sıklıkla birlikte gösterirken, Multipl Myelom (MM) seyrinde OİHA daha az eşlik etmektedir. Biz bu vakada; Siklofosamid ve G-CSF ile kök hücre mobilizasyonu sonrası sıcak tip OİHA gelişen IgD Lambda Multipl Myelom tanılı olgumuzu sunmayı amaçladık.

Olgu: Anemi (hgb: 8.3 g/dl) ve kreatinin (3mg/dl) yüksekliği ile dış merkeze başvuran 47 yaşında kadın hastaya; IgD Lambda Multipl Myelom tanısı konulmuştur. 4 kür bortezomib, siklofosamid, deksametazon (VCd) kemoterapisi sonrası tam yanıt alınan hasta, otolog kök hücre nakli (OKHN) için merkezimize yönlendirildi. Siklofosamid (2 gr/m²) ve filgrastim ile kök hücre mobilizasyonu yapıldı ve toplam 4,54x10⁶/kg CD34(+) kök hücre toplandı. Hgb:10 g/dl olarak tabucu edilen hasta, 10 gün sonra halsizlik şikayetiyle dış merkeze başvurmuş. Başvurusunda Hgb:5g/dl, LDH:1480, d.retikülosit %10, indirekt bil:4.5, direkt coombs IgG 4+ C3d 2+ saptanmıştır. Asiklovir dışında ek ilaç kullanım öyküsü olmayan hastada sıcak tip OİHA tanısı ile 1 mg/kg metilprednizolon (MP) başlanmış, Hgb 11 g/dl'ye yükselen hastanın MP dozu azaltılarak 24 mg'a kadar düşüldükten sonra merkezimize transplant için yönlendirilmiştir. 4 gündür steroid tedavisini kesmiş olduğu öğrenilen hastada; Hgb:7.3g/dl, LDH:1046 U/L, Retikülosit %12; haptoglobulin düşük saptandı; periferik yaymada ise polikromazi ve sferositler izlendi. MP tedavisi tekrar başlandı. Hastaya 200 mg/m² dozundan melfalan hazırlama rejimi ile OKHN yapıldı. +10.günde trombosit ve +11.günde nötrofil engraftmanı oldu. Haftalık eritrosit transfüzyon ihtiyacı olması nedeniyle enfeksiyon testleri dışlandı. İntravenöz immünglobulin verildi ancak yanıt alınmadı. Hemolizi devam etmesi nedeniyle selektif dalak sintigrafisi yapıldı, dalak boyutu 17 cm, dalağın tamamında verilen denatüre eritrositlerin sekestrasyonu ile uyumlu tutulum izlendi. Splenektomi planlanan hasta haftalık izlem planı ile taburcu edildi. Nakil sonrasında takiplerinde hgb 9-10-10.5 arası seyretti. OKHN sonrası 3 ayda yapılan kontrol kemik iliği biyopsisinde plazma hücre oranı %1 ve eritroid seride kümeleşme saptandı. Son kontrolünde Hgb:11.1 gr/dl, eritrosit replasman ihtiyacı olmayan hastanın izlemine devam edilmektedir.

Tartışma: Literatürde kök hücre mobilizasyonu sonrası OİHA gelişen olgu bildirimine rastlanmamıştır. Siklofosamid, dirençli otoimmün hemolitik anemi tedavisinde kullanılabilen bir ajandır. Siklofosamid ve filgrastim ile mobilizasyon sonrası OİHA gelişen olgumuzun insidental olabileceği düşünülmektedir. Bizim olgumuzda OİHA gelişimi, kök hücre mobilizasyonu sonrası, onuncu günde saptanmış ve yüksek doz melfalan ile OKİT yapıldıktan sonra hemoliz kontrol altına alınmıştır. Olgumuzda olduğu gibi; mobilizasyon sonrası dirençli immün hemolitik anemi tablosunda kök hücre nakli ile hemolizin de kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl Myelom, Mobilizasyon, Otoimmün Hemolitik Anemi

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-10

Referans Numarası: 107

TALASEMİ MAJOR OLGUSUNDA ANNEDEN HAPLOİDENTİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU DENEYİMİBarış Malbora¹, Hakan Sarbay¹, Aysha Gadashova¹, Zeynep Doğusan¹, Avni Atay¹¹Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gaziosmanpaşa Hastanesi

Giriş: Günümüzde talasemi majör hastalarında tek küratif tedavi seçeneği allojeneik hematopoietik kök hücre naklidir. Transplantasyon başarısı

açısından en uygun verici kardeş, daha sonra aile içi diğer bireylerdir. Ancak hastaların %25-30'unda aile içi tam uygun donör temin edilebilmektedir. Bu durumda akraba dışı iyi/tam uyumlu bireyler donör olabilmektedir. Talasemi majör hastalarında haploidentik transplantasyon deneyimi kısıtlıdır. Ülkemizdeyse Sağlık Bakanlığı hematopoietik kök hücre nakli pediatrik endikasyon listesinde haploidentik nakil önerilmemektedir. Biz burada, talasemi majör nedeniyle tam uyumlu babadan transplantasyon planladığımız ancak Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle anneden haploidentik nakil yapmak durumunda kaldığımız olguyu sunduk.

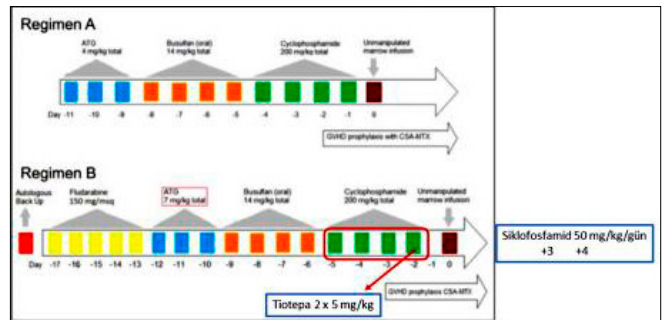
Olgu sunumu: Transfüzyon bağımlı beta talasemi major tanılı 12 aylık kız hastaya tam uyumlu babadan hematopoietik kök hücre nakli yapılmasını ve hazırlama protokolü olarak 'Rejim B' verilmesini (şekil 1) planladık (referans). Hazırlama rejiminin -5 gününde üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları nedeniyle yapılan testte babanın covid-19 PCR testinin pozitif olduğu tespit edildi. Sağlık Bakanlığı'ndan özel izinle haploidentik (5/10) uyumlu anneden nakil yapılmasına karar verildi. Hasta ile donör arasında minor kan grubu uyumsuzluğu vardı (hasta A pozitif; donör 0 pozitif). Onay alındıktan sonra anneye filgrastim uygulanmaya başlandı. Post-transplant dönemde de siklofosamid kullanacağı ve olası siklofosamid toksikasyonunun önüne geçmek amacıyla pre-transplant dönemde verilmesi gereken siklofosamid protokolden çıkartıldı. Yine Sağlık Bakanlığı'ndan onay alınarak siklofosamid yerine tiotepa eklendi (şekil 1). Post-transplant +6. günde sitomegalovirüs reaktivasyonu gelişti. Foskarnet ile reaktivasyon kontrol altına alındı. Ardından tedaviye oral valgansiklovir ile devam edildi. Post-transplant 15. günde evre 2 cilt aGvHD gelişti. 2 mg/kg/gün metilprednizolon ile GvHD kontrol altına alındı. Yedinci günden itibaren metilprednizolon azaltılarak kesildi. Bir, 2 ve 3. ay periferik kimerizmleri %100 olarak sonuçlandı. Hasta şu anda post-transplant 120. günde aktif problemi olmaksızın izlenmektedir.

Sonuç: Günümüzde transfüzyon bağımlı talasemi majör hastaları için allojeneik kemik iliği nakli küratif bir tedavi yöntemi olarak yerini korumasına karşın tam/iyi uyumlu aile içi veya akraba dışı donör temini her zaman mümkün olamamaktadır. Ancak haploidentik nakil gibi alternatif donörlerle yapılan nakillerde tedavi ilişkili mortalite, GvHD, greft yetmezliği ve gecikmiş immün yeniden yapılanma gibi komplikasyonlar aile içi donöre sahip hastalara oranla daha siktir. Ayrıca pandemi sürecinde tam uyumlu vericiye sahip hastalar için dahi verici sağlığı açısından zorluklar, hasta için yaşamsal sorunlara yol açabilmektedir. Olgumuzun zorlu koşullarda, zamanında alınabilen doğru kararlarla haploidentik transplantasyonun tolere edilebilir komplikasyonlarla yönetilebilmesi açısından cesaret verici olduğunu düşünmekteyiz. Ancak, talasemi majör hastalarında haploidentik transplantasyonunun kabul görmesi için olgu sayısı yüksek ve geniş katımlı prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Talasemi major, haploidentik nakil, Covid-19

Kaynak

Stalin Ramprakash, Neema Bhat, C P Raghuram, Deepa Trivedi, Shaileshkumar Lavana, Priya Marwah, Rajpreet Soni, Rajat Kumar Agarwal, Rakesh Dhanya, Lawrence Faulkner. Splenomegaly May Increase Rejection Rates in Matched-Related Transplants for Thalassemia, This Effect Is Mitigated by Additional Immunosuppression. Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) S76-S99.



Rejim B. Hazırlama Rejimi

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-11

Referans Numarası: 110

AKUT MİYELOİD LÖSEMİLİ BİR HASTADA ALLOJENİK HSCT SONRASI GELİŞEN GASTROİNTESTİNAL GVHD TEDAVİSİNDE LİTYUM DENEYİMİBedrettin Orhan¹, Vildan Özkocaman¹, Fahir Özkalemkas¹, Tuba Ersal¹, İbrahim Ethem Pınar¹¹Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Gastrointestinal graft versus host hastalığı, allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (allo-HSCT) olan hastalarda akut graft versus host hastalığının (GVHD) en yaygın lenfoid olmayan belirtilerinden biridir. GVHD gelişiminden sonra verilen profilaktik immünosupresyon ve steroid tedavisine rağmen, bağırsak mukozal hasarı düzelmeyebilir ve mukozal rejenerasyonu indükleyen ve mukozal inflamatuvar döngüyü hedef alan terapötik ajanlara hala ihtiyaç vardır. Steroid refrakter akut GVHD'ye optimal yaklaşım konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. In vitro ve klinik çalışmalar, lityumun bağırsak epitel hücrelerinde proliferasyona neden olduğunu, proinflamatuvar özellikler sergilediğini ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisini düzenlediğini göstermiştir.

Olgu: 36 yaşında kadın hasta Şubat 2021'de üç haftadır olan bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayetleri ile acil servise başvurdu. Tam kan sayımında beyaz küre 84.74 K/μL, hemoglobin 8.7 gr/dL ve trombosit 29.4 K/μL idi. Periferik yaymada %80 monoblastik karakterde hücreler görüldü. Kemik iliği aspirasyonunda %78 monoblast ve %8 miyeloblast görüldü ve akım sitometri ile desteklenmesi (CD13, CD15, CD33, HLA-DR, intrasitoplazmik MPO pozitif) üzerine hastaya AML-M5 tanısı konuldu. Hastaya 3/7 (idarubisin, sitozin arabinozid) remisyon indüksiyonu ve ardından yüksek doz konsolidasyon (6000 mg/m²/gün sitozin arabinozid) kemoterapisi verildi. Mayıs 2021'de hastaya BU-CY (busulfan, siklofosfamid) hazırlama rejimi ile HLA uyumlu kız kardeşinden allo-HSCT uygulandı. GVHD profilaksisi olarak siklosporin ve metotreksat kullanıldı. İzlemede kreatinin yüksekliği nedeniyle siklosporin kesildi ve mikofenolat mofetil profilaksisi başlandı. Nakil sonrası 51. günde ciltte eritemli ve kaşıntılı, kahverengi, madeni para büyüklüğünde lezyonlar ortaya çıktı. GVHD ön tanısı ile deri biyopsisi yapıldı ve grade 1 GVHD ile uyumlu saptanması üzerine hastaya prednizolon 0,5 mg/kg/gün dozunda verildi ve bir hafta sonrasında 1 mg/kg/gün dozuna yükseltildi. Hasta prednizolon tedavisinin 20. gününde, günde on defa olan ishal şikayeti ile başvurdu. Gaita mikroskopisinde bol miktarda eritrosit ve lökosit gözlemlendi. Dışkı incelemesinde rotavirüs, adenovirüs, Clostridium difficile toksini negatif ve parazit yumurtası bulunmadı. Kolonoskopik incelemeyi kabul etmeyen hastada grade 3 gastrointestinal GVHD düşünüldü ve tedaviye ruksolitinib 10 mg eklendi. Transplantasyon sonrası 103. günde ishal şikayeti azaldı, ancak CMV-DNA kopya sayısı 362.000 kopya/mL olarak bulundu. Daha sonra prednizolon dozu 0,5 mg/kg/gün'e düşürüldü ve günde iki kez 900 mg valgansiklovir eklendi. Steroid dozu azaltıldıktan (30 mg/gün) sonra hastanın ishali arttı ve valgansiklovire sekonder olduğu düşünülen sitopeniler gelişti; hastadan bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra hastaya lityum karbonat (Lithuril[®]) 300 mg/gün dozunda başlandı. Lityum tedavisinin birinci haftasının sonunda ölçülen lityum düzeyi 0.4 mmol/L bulunması üzerine günlük doz 450 mg'a çıkarıldı. Doz artırımından iki gün sonra hastanın oral alımı azalmış, somnolans ve apati yakınmaları başlamış ve bu nedenle 300mg/gün dozunda lityum tedavisine devam edilerek hastaneye yatırılmıştır. Daha sonra ölçülen lityum düzeyleri 0,3 mmol/L'yi geçmemesine rağmen hastanın ishal şikayeti lityum tedavisinin 23. gününde tamamen kesildi. 29. günde somnolans şikayetinin devam etmesi ve ishal olmaması üzerine lityum tedavisi sonlandırıldı. Hasta nakil sonrası 220. günde olup takibe devam edilmektedir.

Bu olgu sunumunda akut gastrointestinal GVHD'li bir kadın hasta anlatılmaktadır. Ruxolitinib ve steroid ilaçları altında gelişen akut gastrointestinal GVHD'si, lityum ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. Lityum dozu günde 300 mg idi ve grade 2 yan etkiler görüldü. Bu olgu sunumunda, lityumun, literatürde mevcut tek pilot çalışmada belirtilen dozların altında bile etkili olabileceğini açıkladık.

Anahtar kelimeler: akut lösemi, graft versus host hastalığı, lityum

■ Kaynaklar

- Steinbach G, Hockenbery DM, Huls G, Furlong T, Myerson D, Loeb KR, et al. Pilot study of lithium to restore intestinal barrier function in severe graft-versus-host disease. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183284.
- Takatsuka H, Iwasaki T, Okamoto T, Kakishita E. Intestinal graft-versus-host disease: mechanisms and management. *Drugs*. 2003;63(1):1-15.
- Kast RE. How lithium treatment generates neutrophilia by enhancing phosphorylation of GSK-3, increasing HIF-1 levels and how this path is important during engraftment. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(1):23-6.
- Martin PJ. How I treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2020;135(19):1630-8.
- Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2167-79.
- Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(8):1150-63.
- Kubera M, Bubak-Satora M, Holan V, Krol W, Basta-Kaim A, Roman A, et al. Modulation of cell-mediated immunity by lithium chloride. *Z Naturforsch C J Biosci*. 1994;49(9-10):679-83.

■ Akut Lösemi

P-12

Referans Numarası: 111

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE HLA-DPB1 UYUMUNUN SONUÇLARA ETKİSİ: BİR DONÖR ARAŞTIRMA TAKIMI (DART) ÇALIŞMASIMutlu Kasar¹, Meltem Kurt Yüksel², Klara Dalva³, Mutlu Arat³, Nurcan Özçelik³, Yener Koç⁴, Burcu Güngör⁴, Ali Ünal⁵, Serhat Çelik⁶, Zübeyde Nur Özkurt⁶, Emine Merve Savaş⁶, Mürüvvet Seda Aydın⁷, Mesut Göçer⁸, Erdal Kurtuluş⁸, Can Boğa¹, Mahmut Yeral¹¹Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Kemik İliği Nakil Merkezi²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı³İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Merkezi⁴Medicana International İstanbul Hastanesi,⁵Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı⁶Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı⁷Ankara Şehir Hastanesi⁸Sbü Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), birçok hematolojik hastalık için küratif bir tedavi seçeneğidir. Nakil için temel şart HLA uyumlu bir donör bulunmasıdır. Donörde HLA 10/10 uyum (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1) altın standarttır (1, 2). HLA-DPB1, kromozom 6p21.3'ün sınıf II bölgesinde HLA-DR ve HLA-DQ'ya sentromerik olarak yerleştirilmiş altıncı sınıf HLA molekülüdür. HLA-DPB1, diğer sınıf II moleküllerle yapısal benzer ve oldukça polimorfiktir (IMGT / HLA veritabanı12). Tanımlanmış T hücre epitop gruplarına dayalı olarak hasta-donör eşleşmelerindeki tüm HLA DPB1 uyumsuzlukları izin verilen ve izin verilmeyen olarak sınıflandırılır. (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html>)

Literatürde toplam akraba dışı donör havuzunun % 70'i ya HLA-DPB1 uyumlu donörlerden ya da izin verilen HLA-DPB1 uyumsuz donörlerden oluşmaktadır. Yani %30'u izin verilmeyen HLA DPB1 uyumsuzluğu olan donördür (3). HLA-DPB1 lokusu için hasta-donör uyumsuzluğu heterojen hasta gruplarında hastalık relapsında azalma, relaps dışı mortalite ve akut ve kronik graft versus host hastalığında (GVHD) artma ile ilişkilendirilmiştir (4-6).

Bu çalışmada; akut lösemi hastalarında ulusal kök hücre donör bankasından HLA 10/10 veya 9/10 uyumlu donörler ile yapılan akraba dışı hematopoetik kök hücre nakillerinde hasta-donör HLA-DPB1 uyum durumunun belirlenmesi ve nakil sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma çok merkezli, retrospektif, kesitsel bir kohort çalışması olarak planlandı. Ocak 2018 – Aralık 2020 tarihleri arasında kapsadı. Türk Hematoloji Derneği Donör Araştırma Takımı (DART) çalışması olarak yürütüldü. Çalışmaya alınan her erişkin hasta-donör çiftinde nakil öncesi doku grubu teyit çalışmasında tespit edilen HLA-DPB1 uyumu veya uyumsuzluğu değerlendirildi. HLA-DPB1 uyumsuzlukları izin verilen ve

izin verilmeyen olarak belirlendi. HLA 10/10 veya 9/10 uyumlu donörler ile yapılan AHKN 'de hasta- donör HLA-DPB1 uyum durumunu analiz edilerek nakil sonuçlarına etkisi değerlendirildi.

Birinci ulaşım noktaları: 1 yılda tüm sağ kalım, nakil sonrası ilk 100 gün ve 180 günde akut GvHH gelişimi (grade 2-4 / grade 3-4), nakil sonrası 1 ve 2 yılda kronik GvHH gelişimi (sınırlı/yaygın), nakil sonrası ilk 1 yılda nüks dışı mortalite,

İkinci ulaşım noktaları ise; hasta-donör çiftlerinde HLA-DPB1 uyum durumunun belirlenmesi, kabul edilmeyen uyumsuzluğun oranı olarak belirlendi.

Sonuçlar: Çalışmaya 8 merkezden toplam 72 hasta kayıt edildi. 32 hasta-donör çifti 9/10 uyuma, 40 hasta çifti 10/10 uyuma sahipti. Çiftlerin 12 tanesi (%16.6) HLA-DPB1 için tam uyumlu, 38 tanesi (%52.7) izin verilen uyumsuz (permissive), 22 tanesi (%30.5) izin verilmeyen uyumsuzdu (nonpermissive) ve bu dağılım literatürle uyumluydu. 10/10 uyumlu nakillerde 1. yılda sağ kalım oranı ve nüks dışı mortalite oranı, sırasıyla, izin verilen HLA-DPB1 uyumsuzluğuna sahip nakillerde %77.7 ve %11.1, izin verilmeyen HLA-DPB1 uyumsuz nakillerde %42.8 ve %21.4 olarak gerçekleşti. 9/10 uyumlu nakillerde ise 1. yılda sağ kalım oranı ve nüks dışı mortalite, sırasıyla, izin verilen HLA-DPB1 uyumsuz nakillerde %45 ve %20, izin verilmeyen uyumsuz nakillerde %62.5 ve %12.5 olarak gerçekleşti. Bu sonuçlarda HLA-DPB1 uyumunun nakil sonuçlarına olan etkisi 10/10 uyumlu grupta daha belirgindi. Graft versus host hastalığı için veriler ise çalışma devam ettiği için değişken bulundu.

Yorum: Bu çalışma, akut lösemi hastalarını içeren ve benzer hazırlama rejimi kullanılan homojen bir hasta grubunda yapıldı. Ara değerlendirme sonuçları, Türk toplumunda HLA-DPB1 uyumunun nakil sonrası yaşam parametrelerini etkileyebileceğini destekledi. Alt grup etkisinin daha iyi değerlendirilmesi için artan olgu sayısının önemli olduğu anlaşıldı.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, HLA-DPB1

Kaynaklar

- Shaw BE, Arguello R, Garcia-Sepulveda CA et al. The impact of HLA genotyping on survival following unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 2010 Aug;150(3):251-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08224
- Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? Haematologica. 2016 Jun;101(6):680-7. doi: 10.3324/haematol.2015.141119.
- Fleischhauer K et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haematopoietic-cell transplantation: a retrospective study. Lancet Oncol. 2012 April ; 13(4)
- Moyer AM et al. Clinical outcomes of HLA-DPB1 mismatches in 10/10 HLA-matched unrelated donor-recipient pairs undergoing allogeneic stem cell transplant. Eur J Haematol. 2017 Sep;99(3):275-282.
- Kamenaric MB et al. HLA-DPB1 matching in unrelated hematopoietic stem cell transplantation program contributes to a higher incidence of disease relapse. Hum Immunol. 2017 Nov;78(11-12):665-671
- Shaw BE et al. Clinical importance of HLA-DPB1 in hematopoietic cell transplantation. Tissue Antigens. 2007 Apr;69 Suppl1:36-41

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri

	HLA 9/10 uyumlu n:32	HLA 10/10 uyumlu n:40
Hastalık		
AML	18	24
ALL	14	16
Hasta – donör cinsiyet		
Erkek – Erkek	13	19
Erkek – Kadın	4	6
Kadın – Erkek	7	12
Kadın – Kadın	7	3
9/10 Nakillerde Uyumsuz lokus		
HLA-A	25	-
HLA-B	5	-
HLA-C	1	-
HLA-DR	0	-
HLA-DQ	1	-
HLA-DPB1 EpiTop uyumu		
Tam uyumlu	4	8
İzin verilen uyumsuzluk	20	18
İzin verilmeyen uyumsuzluk	8	14
Kök hücre kaynağı		
Kemik İliği	0	0
Periferik Kan	32	40
Hazırlık Rejimi		
Myeloablative	26	32
Nonmyeloablative	6	8
GvHD profilaksi		
Kalsinörin İnhibitörü	24	28
Metotreksat	10	25
Mikofenolat Mofetil	22	14
Antimosit globülin	3	11
Posttransplant süldofosamid	19	12

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-13

Referans Numarası: 112

TEDAVİYE YANITSIZ ANJİOÖDEM İLE PREZENTE OLAN RİNOSEREBRAL MUKORMİKÖZİS; OLGU SUNUMU

Ünal Atas¹, Ece Vural¹, Fadime Nurcan Alhan¹, Utku İltar¹, Orhan Kemal Yücel¹, Ozan Salim¹, Levent Üндar¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Zigomiçetes sınıfından mucorales türlerinin neden olduğu mukormikozis, kandidiyazis ve aspergillozisten sonra üçüncü sırada yer alan invaziv mantar enfeksiyonudur. Nadir görülen mukormikozis için başta hematolojik maligniteler olmak üzere kök hücre nakli, steroid kullanımı ve kontrolsüz diyabet risk faktörlerindendir. En sık tutulum şekli rinocerebral olup pulmoner, kutanöz veya gastrointestinal tutulum ile kendini gösterebilir. Burada, akut myeloid lösemi (AML) nedeniyle yapılan allojenik kök hücre nakli (AKHN) sonrası remisyonda izlenen olguda görülen, anjiödem ile prezente mukormikozisten bahsedilmektedir.

Olgu: 29 yaşında kadın hasta Ocak 2021'de onkoloji kontrolünde pansitopenisi olması nedeniyle tarafımıza yönlendirilmiş. Hastanın yaklaşık 5 yıl önce sol dizdeki kitleden osteosarkom tanısı aldığı ve operasyon geçirdiği öğrenildi. Kemoterapi sonrası remisyonda izlenen hasta, bir yıl önce akciğerdeki tek odak metastazına küratif radyoterapi almış. Yapılan ileri incelemeler sonrası hastaya trizomi 8 eşlik eden orta risk AML tanısı konuldu. SARS-CoV-2 pandemi süreci ve daha önce kemoradyoterapi öyküsü göz önüne alınarak hastaya 5+2 indüksiyon kemoterapisi ve remisyon sonrası 3 kür IDAC (2x1 gr/m²) kemoterapisi verildi. Ardından tam uyumlu Türk kök donöründen myeloablative (Fludarabin+Busulfan) hazırlama rejimi ve ATG

kullanılarak AKHN yapıldı. Graft-versus-host-hastalığına (GVHH) yönelik metotreksat ve siklosporin kullanılan hastada nakil sonrası 50. günde metilprednizolon ile kontrol altına alınabilen derece-2 gastrointestinal GVHH gelişti.

Hastamız, nakil sonrası 3. ayda, metilprednizolonun yeni kesildiği dönemde, sol dizinde septik artrit ve pansitopeni gelişmesi nedeniyle yatırıldı. Kemik iliği remisyonda ve tam kimerik olan hastada transfüzyon sonrası pulmoner yüklenme bulguları gelişti. Yoğun bakım takibine alınan ve sepsis ilişkili non-iskemik kardiyomyopati (Takatsubo kardiyomyopatisi) teşhisi konulan hasta uygun tedaviler sonrası servis takibine alındı. Hastanın sitopenileri de enfeksiyonun kontrolü sonrası düzeldi. Ancak takiplerinde CMV viremi gelişmesi üzerine tedavisine valgansiklovir eklendi. CMV-PCR düzeyi 10 günde kontrol altına alınan hastada valgansiklovire bağlı tekrar nötropeni gelişti. Valgansiklovir kesildikten sonra sitopeniler yönelik GCSF ve aralıklı replasman tedavileri uygulanan hastada anjioödem gelişti. Başta antihistaminiklere yanıt veren hastanın anjioödem kliniğinde, gözleri de kapanacak şekilde, progresyon oldu (Resim-1A). İlgili bölüm görüşü alınan hastanın yapılan tetkiklerinde C3, C4, C1q inhibitör ve fonksiyon düzeyleri normal saptandı. Üç farklı antihistaminik, montelukast ve metilprednizolon (2x16 mg) tedavisinden fayda görmeyen ve şüpheli tüm ilaçları kesilen hastanın bir süre sonra sert damak kısmında hiperemi gelişti. Paranasal BT'sinde kronik sinüzit dışında ek bulgusu olmayan hastadan burun sürüntüsü ve sert damak biyopsisi alındı. Mukormikozis şüphesiyle amfoterisin-B başlanan hastanın sert damağında siyah pigmentasyon (Resim-1B) ve sağ maxiller sinüs üzerinde ele gelen sertlik gelişti. MR'ında sağ paranasal sinüstenki lezyonu belirgin olan hasta operasyona alındı (Resim-2). Kulak burun boğaz bölümü ve çene cerrahisinin birlikte debritleme yaptığı hastamızın antibiyoterapi altında yoğun bakımda takibi devam etmektedir.

Tartışma: Tanısını koymak bazen güç olan ve erken tanı için şüphe gereken mukormikozisin mortalite oranları, alta yatan hastalığa ve mukormikozun şekline bağlı olarak %100'e yakındır. Başarılı bir sonuç için alta yatan kolaylaştırıcı faktörlerin ortadan kaldırılması, cerrahi ve amfoterisin B ile birlikte erken teşhis gereklidir. İlginc şekilde nedeni açıklanamayan ve tedavilerden fayda görmeyen anjioödem tablosu sonrası hastamızda mukormikozis saptandı. Remisyonda olsa da siklosporin kullanımı, hem sepsis hem ilaç ilişkili nötropeni gelişmesi, farklı nedenler ile metilprednizolon kullanımı hastamızdaki kolaylaştırıcı risk faktörleri olarak göze çarpmaktadır.

Anahtar kelimeler: Anjioödem, Mukormikozis, Akut miyeloid lösemi, Kök hücre nakli.

Kaynaklar

1. Fadhel M, Patel SV, Liu E, Fune L, Wasserman EJ, Asif A. Disseminated Pulmonary with Isolated Muscular Mucormycosis in an Acute Myeloid Leukemia Patient: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2019 Aug 16;20:1210-1215.
2. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Mar;10 Suppl 1:31-47.
3. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017 Mar;102(3):433-444.

■ Lenfoma

P-14

Referans Numarası: 116

RELAPS/REFRAKTER HODGKIN LENFOMADA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ VE SONRASI BRENTUKSİMAB VEDOTİN KULLANIMI

Merve Kestane¹, Osman Akıdan¹, Derya Selim Batur¹, Ceyda Özçelik Şengöz¹, Emre Aksu¹, Nergiz Erkut¹, Özlen Bektaş¹, Mehmet Sönmez¹

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Relaps/refrakter Hodgkin Lenfoma (HL) tedavisinde kontrendikasyon yoksa yüksek doz kemoterapi sonrası olog hematopoietik kök hücre nakli etkin bir tedavidir. Nakil sonrası hastaların yaklaşık %40'ında hastalık progresyonu izlenirken, yüksek risk varlığında sağkalım oranları belirgin olarak azalmaktadır. Son yıllarda CD30 monoklonal antikor- ilaç konjugatı

brentuksimab vetodin (BV) ve check point inhibitörü nivolumab'ın kullanımı girmesi ile relaps/refrakter hastaların prognozunda belirgin düzelme izlenmiştir. BV'in HL'de gerek ilk sıra tedavide gerekse relaps/refrakter hastalarda kullanımında yanıt oranlarını artırdığı ve progresyona kadar geçen süreyi uzattığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada relaps/refrakter HL'li hastalarda olog kök hücre nakli öncesi ve sonrası tek ajan olarak BV kullanımının prognoza etkisi değerlendirildi.

Çalışmamızda son 4 yıl içinde olog hematopoietik kök hücre nakli (OHKHN) öncesi ve sonrası tek ajan BV tedavisi alan 10 relaps/refrakter HL'li hastanın tedavi yanıtları değerlendirildi. Hastaların 6'sı kadın, 4'ü erkek ve ortalama yaş 38 ±17 idi. 1 hasta primer refrakter, 3 hasta geç relaps, 6 hasta erken relaps olup, kurtarma tedavisi olarak ifosfamid, karboplatin, etoposid (ICE %60) ve deksametazon, yüksek doz sitarabin, sisplatin (DHAP %40) uygulandı. Tedavi yanıtları PET-CT ile değerlendirildi. Tam yanıt elde edilen 3 hastaya olog hematopoietik kök hücre nakli sonrası 8 kür BV konsolidasyon tedavisi verildi ve takiplerde tam remisyona devam ederken, çok iyi kısmi yanıt sonrası hematopoietik olog kök hücre nakli yapılan 4 hastanın ikisi 16 kür BV konsolidasyon tedavisi sonrası tam yanıt ile takip edilirken; bir hastada 3 kür, bir hastada ise 8 kür BV sonrası progresyona gelişti. Kısmi yanıt elde edilen 3 hastaya olog hematopoietik kök nakli öncesi (2 kür) ve sonrası 8 kür BV tedavisi verildi. Hastalarda 4 kür BV sonrası tam yanıt elde edildi. Takip edilen hastalarda ciddi yan etki gözlenmedi. Sadece bir hastada tedavi bırakılınca düzelen periferik nöropati saptandı.

Sonuç olarak relaps/refrakter HL'li hastalarda OHKHN öncesi ve sonrası BV kullanımı yanıt oranlarını artırıp ve progresyona kadar süreyi uzatırken, kurtarma tedavisi sonrası parsiyel yanıtli hastalarda OHKHN öncesi ve sonrası BV kullanımı yanıt derinliğini belirgin olarak artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: HODGKIN LENFOMA, BRENTUKSİMAB VEDOTİN, OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ

Kaynaklar

- 1- Scott LJ. Brentuximab Vedotin: A Review in CD30-Positive Hodgkin Lymphoma. *Drugs.* 2017 Mar;77(4):435-445
- 2- Nikolaenko L, Nademanee A. Brentuximab vedotin and its use in the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma. *Future Oncol.* 2020 Oct;16(29):2273-2282.
- 3- Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2020 Aug;95(8):978-989.
- 4- Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, Chen AI, Stiff P, Gianni AM, Carella A, Osmanov D, Bachanova V, Sweetenham J, Sureda A, Huebner D, Sievers EL, Chi A, Larsen EK, Hunder NN, Walewski J; AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015 May 9;385(9980):1853-62.

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-15

Referans Numarası: 119

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ ADANA ERIŞKİN KEMİK İLİĞİ NAKLİ MERKEZİ AKTİVİTESİ: 17 YILLIK TEK MERKEZ SONUÇLARI

Hakan Özdoğu¹, Can Boğa¹, Mahmut Yeral¹, İlknur Kozanoğlu¹, Mutlu Kasar¹, Süheyl Asma¹, Cem Kis¹, Nurhilal Büyükkurt¹

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

Giriş: Türkiye, hematopoietik kök hücre nakli merkezlerinin aktivitesi bakımından Avrupa ülkeleri arasında önemli bir yere sahiptir. Bir kalite yönetim sistemi uygulanması ve bununla ilişkili olarak sonuçların periyodik olarak değerlendirilmesi, merkezlerin ürettiği hizmetin etkinliği artırılabilir.

Amaç: Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi Adana Kemik İliği Nakli Merkezinin 17 yıllık nakil aktivitesinin sonuçlarının analiz edilmesi amaçlanmaktadır.

Metod: Bu çalışma, geriye dönük ve tek merkezli bir kayıt çalışması olarak tasarlandı. Akreditasyon dönemi öncesi olan 2004-2010 ve akreditasyon sonrası 2011- 2021 yıllarını kapsayan hematopoietik kök hücre nakli sonuçları, yaşları 16-75 y arasında, 423'ü (%41.9) kadın 1111 hastada değerlendirildi. 2010 yılı öncesine ait veriler hasta dosyalarından, 2010

yılı ve sonrasına ait veriler ise uluslararası standartları karşılayan PRANA Elektronik Sağlık Kayıt Sisteminden (Monad, Nucleus, sürüm 9.35.59, Ankara) toplandı.

Sonuçlar: Hasta takibi bakımından Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Grubuna kayıtlı merkezlerin ortalama eğrisi üzerinde bir değere ulaşıldı (otolog nakiller için düzenli takip edilen olgular 1 yılda >90, allojenik nakiller için >90). Hastalıklara göre ilk üç sırayı 326 (%32.5) olgu ile multiple myeloma (MM), 177 (%17.5) olgu ile akut myeloblastik lösemi (AML/MDS) ve 152 (%15) olgu ile Hodgkin dışı lenfoma (HDL) oluşturdu. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, 1 yıllık genel yaşam (GY) %81, hastaliksız yaşam (HY) ise %76 bulundu. Hastalıklara göre değerlendirildiğinde, 1 yılda genel yaşam oranları AML/MDS olgularında %74, orak hücre hastalığı (%95), Hodgkin lenfoma (%89), Hodgkin dışı lenfoma (%77) multiple myeloma (%91), prekürsör lenfoid neoplazm (%66), kemik iliği yetersizliği (%71), solid tümör (%37), kronik lenfositik lösemi (%91) ve myeloproliferatif hastalık olgularında (%88) olarak bulundu. Bir yıllık nüks dışı mortalite oranları ise AML/MDS olgularında %12, MM % 0, NHL %13, ve prekürsör lenfoid neoplazm olgularında (%14) olarak tespit edildi.

Yorum: Bu çalışmada elde edilen sonuçların, kalite yönetim planında belirtilen ölçütleri karşıladığı anlaşılmaktadır. Sonuçların daha da iyileştirilmesi için eğitim faaliyetleri'nin ve standart iş akışı'nın ara verilmeden sürdürülmesinin gerekli olduğu anlaşılmaktadır

Anahtar kelimeler: Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Assessment, Outcome

Kaynaklar

- 1-https://www.ebmt.org/registry/data-collection
- 2-Ozdogu H, Boga C, Asma S, Kozanoglu I, Gereklioglu C, Yeral M, Buyukkurt NT, Solmaz S, Korur A, Aytan P, Maytalman E, Kasar M. Organ damage mitigation with the Baskent Sickle Cell Medical Care Development Program (BASCARE).Medicine (Baltimore). 2018 Feb;97(6):e9844.

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

P-16 Referans Numarası: 121

ORAK HÜCRE HASTALIĞINDA COVID-19 ENFEKSİYONU KLİNİK SEYRİNİN SAĞLIK PROFESYONELLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Can Boğa¹, Süheyl Asma¹, Göksel Leblebisatan², Nazan Şen³, Anıl Tombak⁴, Yusuf Ziya Demiroğlu⁵, Mahmut Yeral¹, Şule Akın⁶, Hasan Yeşilağaç⁷, Mehmet Ali Habeşoğlu², Anış Arıboğan⁶, Mutlu Kasar¹, Aslı Aslı Korur¹, Hakan Özdoğu¹

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

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁴Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

⁵Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁶Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, anestezi Ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

⁷Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Giriş: Küçük damar iskemisi ve sürekli bir yangı sonucunda gelişen endotel hücre hasarı ve organ rezervlerinin azalması sebebi ile orak hücre hastalarında COVID-19 enfeksiyonu'nun yıkıcı sonuçlar doğurması kuvvetle beklenmektedir. Ancak bu konuda çalışmalar sınırlıdır.

Amaç: Bu çalışmada, organ hasarını azaltma ve klinik bakım iyileştirme programı (BASCARE) kapsamında, erişkin orak hücre hastalarında COVID-19'un klinik seyrinin, sağlık profesyonelleri ile karşılaştırılması amaçlandı.

Metod: Bu çalışma geriye dönük, çok merkezli ve kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Haziran 2020 ile Ocak 2021 döneminde çalışma grubu olarak yaşları 18-64 y arasında 39 orak hücre hastası ve kontrol grubu olarak ise yaşları 21-53 y arasında 121 sağlık çalışanı çalışmaya alındı. Veriler, BASCARE programı kapsamında orak hücre hastalarının kaydedildiği PRANA Elektronik Sağlık Kayıt Sisteminden toplandı (Monad, Nucleus 9.35.59, sürüm, Ankara). Diğer hastaların verileri Elektronik Hastane Veri Kayıt Sisteminden veya hasta dosyalarından toplandı.

Sonuçlar: Orak hücre hastalığı grubunda COVID-19 kaba oranı %9 iken, aynı dönemde sağlık profesyonellerinde %23 bulundu. Semptomlar

arasında ateş, koku ve tat kaybı hasta grubunda sağlık çalışanlarına göre daha belirgindi. İki grup arasında pnömoni gelişimi, hastaneye yatış ve entübasyon ihtiyacı açısından anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (%43'e karşı %5, P <0,00001; %26'ya karşı %7, P = 0,002; ve %10'a karşı %1, P = 0,002, sırasıyla). Orak hücre hasta grubunda koruyucu olarak verilen düşük moleküler ağırlıklı heparin ve salisilat kullanımı, sağlık profesyonelleri grubuna göre daha fazla kullanıldı (%41'e karşı %9 ve %28'e karşı %1; her ikisi için P <0,0001). Üç aylık mortalite oranı hasta grubunda %5, sağlık profesyonelleri grubunda 0 olarak gösterildi. Orak hücre hasta grubunda bir hasta sürekli solunum desteğine bağımlı hale geldi. Kaybedilen birinci olguda ölüm nedeni akut göğüs sendromu, ikinci olguda ise karaciğer nekrozu ve çoklu organ yetmezliği idi.

Yorum: Bu gözlemler orak hücre hastalarında COVID-19'un seyrinin daha olumsuz olabileceği beklentisini destekledi. Orak hücre hastalarına uygulanan BASCARE klinik bakım geliştirme programı COVID-19 ilişkili olumsuz sonucu değiştiremedi.

Anahtar kelimeler: Sickle Cell Disease, COVID-19 Virus Disease

Kaynaklar

1. Ozdogu H, Boga C, Asma S, Kozanoglu I, et al (2018) Organ damage mitigation with the Baskent Sickle Cell Medical Care Development Program (BASCARE). Medicine (Baltimore). 2018;97(6):e9844.
2. Karacaoglu PK, Asma S, Korur A, Solmaz S, et al (2016) Mediterranean region sickle cell disease mortality trial: retrospective multicenter cohort analysis of 735 patients. Ann Hematol 95(6):993- 1000.
3. Koçak R, Alparslan ZN, Ağridağ G, et al.(1995) The frequency of anaemia, iron deficiency, hemoglobin S and beta thalassemia in the south of Turkey. Eur J Epidemiol 11(2):181-184.
4. Conran N, Belcher JD. Inflammation in sickle cell disease (2018) Clin Hemorheol Microcirc 68(2-3):263-995
5. Bilgin E, Ertenli AI (2021) Proposal of a new nomenclature for the underlying pathogenetic mechanism of severe Coronavirus Disease-19: "Inflammatory Thrombosis with Immune Endotheliitis-ITIE" Rheumatol Int 41(3):679-680.
6. McCloskey KA, Meenan, Hall R, Tsitsikas DA. COVID-19 infection and sickle cell disease: a UK centre experience (2020) Br J Haematol190(2):e57-e58.
7. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA, Melita H (2020) The Controversy of Renin-Angiotensin-System Blocker Facilitation Versus Countering COVID-19 Infection J Cardiovasc Pharmacol 76(4):397-406.

■ Akut Lösemi

P-17 Referans Numarası: 24

POST TRANSPLANT SONRASI . 1.YILINDA Kİ TUTULUMU (-) LEPTOMENİNGEAL TUTULUM İLE PREZENTE B-ALL OLGU SUNUMU

Şebnem İzmir Güner¹, Gönül Gündoğdu¹, Fehmi Hindigiller², Müzeyyen Aslaner Ak³, Esra Kaytan Sağlam⁴, Özdi Başkan⁵

¹Memorial Şişli Hastanesi (Hematoloji Ve Erişkin Kit Ünitesi)

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi (İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı)

³Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi (İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı)

⁴Memorial Şişli Hastanesi (Radyasyononkolojisi Bölümü)

⁵Memorial Şişli Hastanesi (Radyoloji Bölümü)

Giriş: Leptomeningeal tutulum İmmatür lenfoid seri hücrelerden kaynaklanmaktadır. Bu durum Akut Lenfoid hastaların %5-10'unda görülür. Fakat bu hastamızda Nakil öncesi tedavi sürecinde hiçbir şekilde Leptomeningeal tutulum gözlenmemiş olup, Nakil sonrası 1. yılda Kemik iliği tutulum olmaksızın Leptomeningeal tutulum olduğu gözlenmektedir .

Olgu Sunumu: Temmuz 2020'de Halsizlik, Çabuk yorulma, Ciltte solukluk, Yüksek ateş, Baş ağrısı şikayetleri olan, 20 yaşında S.C.Y isimli erkek hasta başvurduğu hastanede pansitopeni saptanınca ileri tetkiki,tanı ve tedavi amacı ile merkezimize yönlendirilmiştir. Yapılan Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisinde t(9;22) PCR negatif olan Pre-B Akut Lenfoblastik Lösemi tanısı konulmuştur.

Hypercvad 1A+1B tedavisi uygulanan hastanın İndüksiyon sonrası remisyona girme süresi >4 hafta olması ve tanı anında t (9;22) PCR negatif olması, BOS tutulumu olmaması nedeniyle Ph negatif TR1 yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir.Yapılan Aile içi taramasında 6/6 HLA tam uyumlu

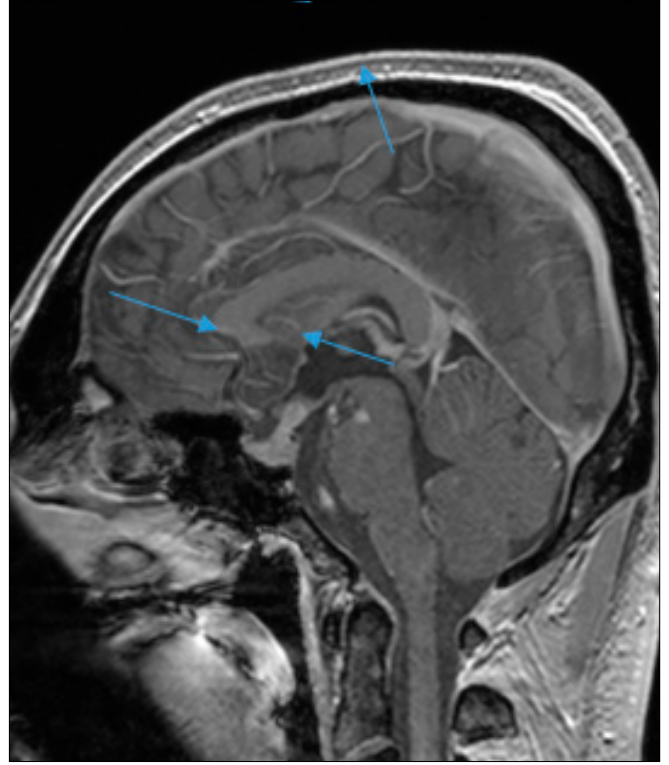
vericisi olmadığından Akriba Dışı Tarama başlatıldı, Tarama süreci devam eder iken hastaya ek olarak Hypercvad 2A tedavisi uygulandı. remisyon hali devam eden hastaya Fludarabine+Siklofosfamide + Busulfan + siklosporin hazırlık (RIC) rejimi uygulanarak 04/11/2020 tarihinde 10/12 HLA uyumlu, 03/04/1987 doğum tarihli, cinsiyet uyumlu, Minör Mistmach Kan grubu uyumsuz (Hasta Kan grubu: AB Rh(+) pozitif, Donör Kan Grubu : A Rh (+) pozitif), iyi uygun aile dışı vericiden Allogeneik HPKHN yapıldı. Hastaya yapılan rutin takiplerde Akut veya Kronik GVHD gelişmemiş olup, Graft kaybı da gözlenmemiştir. (Nakil sonrası 30,60,90. Günlerde %100 Kimerizm)

Post transplant 1.yılında Sol ve sağ alt etremitide parapleji, Sağ kolda hareket kaybı yok, Sol kolda %50 oranında hareket ve his kaybı var, İmmobil. Bilinci açık, oryante, koopere, sağ göz kapağında hafif düşme ve bulanık görme mevcut olduğu, Sol gözde de sıkıntı olmadığı tespit edilen hastaya yapılan Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi sonucunda Nüks saptanmaması üzerine çekilen görüntülemelerde Leptomeningeal tutulum lehine bulgu saptanması üzerine 26/10/2021 tarihinde alınan BOS'da Pre B-ALL ile uyumlu olduğu gözlenmiştir.

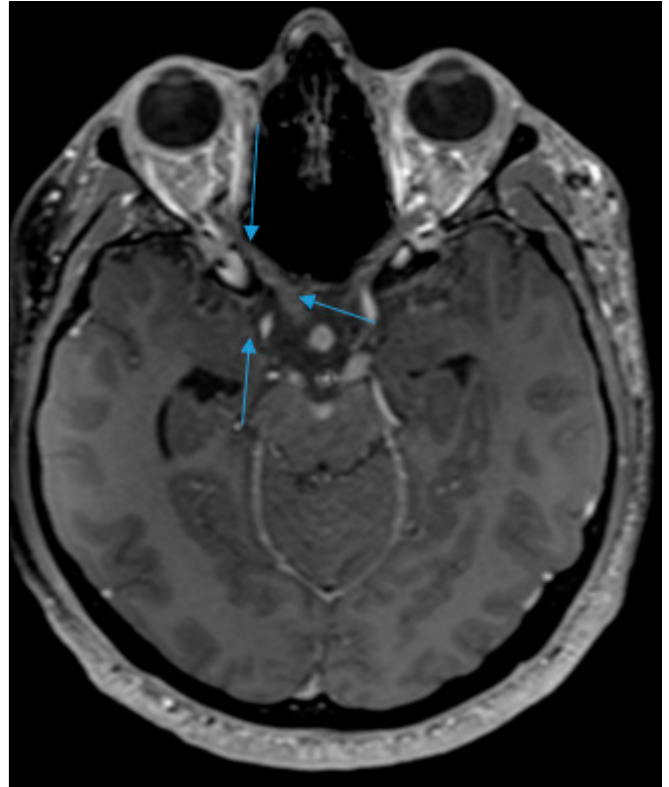
Bunun üzerine Hastaya 2 kür MATRİXX kemoterapi protokolü uygulandı. Bu süre zarfında İmmobil olan hastaya Fizik Tedavi seanları da yapıldı. 2 kür MATRİXX tedavisi tamamlanan hastaya ek olarak Kranio-spinal alanına radikal RT, CT simülasyonu takibe 6X-fotonlarla IMRT planlama tekniği ile Truebeam cihazında 09-31/12/2021 tarihinde 19 fraksiyonda 3420 cGy uygulandı. Tedavi boyunca 19 kez digital portal görüntüleme alındı. İmmobilizasyon amaçlı Termoplastik maske + T-board kullanıldı. Tedavi sonrasında, radyolojik görüntülemelerde ve BOS patalojisi incelemesi ile remisyon sağlandı. Yaklaşık 2 ay süren tedavi sonunda hasta normal fonksiyonlarına döndü. Hastaya Akriba Dışı Donör bulunmuş olup, CYBU (Myeloablative) hazırlık rejimi ile İyi uygun Akriba Dışı donörden Allogeneik Kök Hücre Nakil yapıldı.

Tartışma: Olgumuz; BOS tutulumu olmayan Yüksek riskli bir hasta olmasına rağmen uygulamış olduğumuz Hypercvad Kemoterapi protokolü ile remisyon sağlanmış olan hastamız MUD HPKHN sonrası 1. yılında Kemik iliği tutulumu olmaksızın Leptomeningeal tutulum ile nüks olduğu gözlenmiştir. Hastaya MSS geçişi yüksek olan MATRİXX kemoterapi protokolü ve Kranio-spinal alanına radikal Radyoterapi uygulaması ile paraplejsi dramatik olarak düzelmiştir. Kliniği düzelen hastaya Myeloablative hazırlık (CYBU) İLE MUD HPKHN yapılmıştır. Hastanın takipleri devam etmektedir.

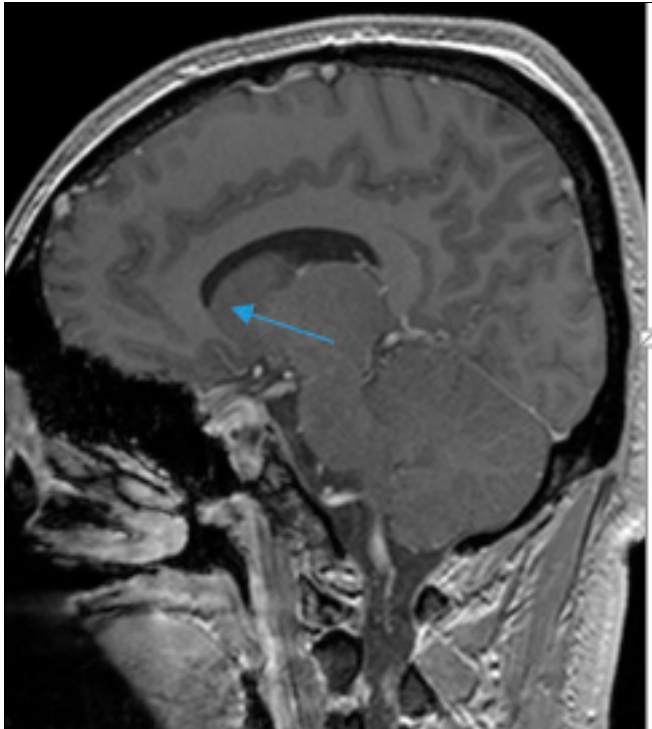
Anahtar kelimeler: PRE B-ALL leptomeningeal tutulum



Kranial tutulum



Kranial tutulum



Kranial tutulum

■ Minimal Kalıntı Hastalık, Tolerans, Kimerizm ve Bağışıklık
Sulandırması

P-18

Referans Numarası: 125

İKİ VAKA NEDENİ İLE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE GEÇ SİTOPENİ

Boran Yavuz¹, Elçin Erdoğan Yücel¹, Aylin Fatma Karataş¹, Serkan Güven¹, Fatih Demirkan¹, İnci Alacacıoğlu¹, Güner Hayri Özsan¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Sitopenilerin gelişmesi allojenik kök hücre nakli (AKHN) sonrası oluşabilecek komplikasyonlardır[1]. Geç dönemde ortaya çıkan sitopeniler otoimmün süreçler, greft kaybı, enfeksiyonlar gibi pek çok nedenle ortaya çıkabilmektedir. Biz AKHN sonrası geç dönem sitopenisi geliştiren iki vakamızı sunuyoruz.

Vaka A: 35 yaşında kadın hastaya Haziran 2020'de orta riskli akut miyeloid lösemi (AML) teşhisi konulmuş ve 2 adet 7+3 remisyona indüksiyon tedavisi sonrası tam uyumlu erkek kardeşinden allojenik kök hücre nakli (AKHN) için tarafımız yönlendirilmiş. Hasta ile olası risk ve faydalar konuşularak hasta nakil listesine alındı. Hastanın remisyona indüksiyon tedavisi sırasında drenaj gerektiren inguinal ve aksiller apse hikayesi olması nedeni ile fludarabin+busulfan ile non-miyeloablative hazırlık rejimi verilerek ve graft-versus-host hastalığı (GVHD) profilaksisi için siklosporin ve metotreksat ile tam yanıt altında Ekim 2020'de allojenik kök hücre nakli yapıldı. 12. Günde nötrofil, 16. Günde trombosit engraftmanı sağlandı. Takibinde GVHD izlenmeyen hastanın 182. Günde siklosporin dozu azaltılmaya başlandı. 210. Günde bakılan kimerizm %94,5 donör tipinde görüldü. 240. Günde ateş şikayeti ile acile başvuran hastada pansitopeni tesbit edildi. Antibiyoterapi verilen hastaya yapılan kemik iliği aspirasyonu hiposellüler saptandı, hastalık nüksü izlenmedi. Hastaya immün sitopeni ön tanısı ile 1 mg/kg steroid başlandı, sitopenide kısmi düzelme görüldü. Bu süreçte hastada mikst kimerizm saptandı (%32 donör). Hastaya haftalık artan dozlarda toplam yaklaşık 11*10⁶/kg CD34+ hücre ve eşlik eden T lenfosit popülasyonu ile donör lenfosit infüzyonu yapıldı. Bununla beraber takipte sitopenisi düzelen hastada tam greft kaybı izlendi. Hasta remisyonda izleme devam etmektedir. **Vaka B:** 53 yaşında kadın hastaya Mayıs 2021'de Philadelphia kromozomu (Ph) pozitif akut lenfoblastik lösemi teşhisi konuldu. 2 kür kemoterapi ve tirozin kinaz inhibitörü içeren remisyona indüksiyon tedavisinden sonra tam uyumlu erkek kardeşinden azaltılmış yoğunluklu fludarabin+busulfan rejimi ile Eylül 2021'de AKHN yapıldı. Nakil sonrası 1. Ayda %85 donör kimerizmi tesbit edildi. Siklosporin tedavisi altında mikroanjiyopatik hemolitik anemi tablosu gelişmesi üzerine mikofenolat mofetil tedavisine geçildi bunun yanı sıra sistemik steroid tedavisi başlandı. Steroid tedavisinin azaltılmasıyla birlikte naklin 100. Gününde hasta kol ve bacaklarda yaygın döküntü ve pansitopeni nedeniyle yatırıldı. Yapılan cilt biyopsisinde graft-versus-host hastalığı ile uyumlu olduğu görüldü. Kemik iliği incelemesinde hiposellülarite izlendi. Kimerizm incelemesinde %79 donör kimerizmi izlendi. Steroid tedavisinin dozu yeniden artırıldı, hastaya 0,7*10⁶/kg CD34+ hücre ve 0,5*10⁸ T lenfosit ile DLI uygulandı. Takibinde hastanın sitopenilerinin düzeldiği görüldü. Yeniden yapılan kimerizm incelemesinde %99 donör kimerizmi görüldü.

Sonuç: AKHN sonrası gelişen geç başlangıçlı sitopeni tablolarında alta yatabilecek nedenler ayrıntılı olarak incelenmelidir. Bu sitopenilerin fizyopatolojisinde iki immün sistemin "çatışması" rol oynayabilmektedir. Bu durumda terapötik hedef hastanın donör kimerizmine yönlendirilmesi olmalıdır. Bunun için immünsupresif tedavinin düzenlenmesi ve donör lenfosit infüzyonları kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: allojenik kök hücre nakli, kimerizm, sitopeni

Kaynaklar

- Lucas, G., et al., Late onset cytopenias following haematopoietic stem cell transplant associated with viral infection and cell specific antibodies. Transpl Immunol. 2017. 41: p. 32-36.

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-19

Referans Numarası: 26

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ERİTROİD SERİ ÖNCÜLLERİNDE VAKÜOLİZASYON

Duygu Yılmaz¹, Nevin Yalman¹, Çetin Timur¹, Aslı Dağdeviren Ercan¹, Tülin Şimşek¹, Mustafa Asım Yörük¹

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kit Ünitesi, Abd

Giriş: Eritroid seri öncüllerinde vaküolizasyon; myelodisplastik sendromlar, Pearson Sendromu, sideroblastik anemi, kloramfenikol toksisitesi, alkol intoksikasyonu, linezolid toksisitesi, bakır eksikliği, riboflavin eksikliği ve nadir olarak folik asit eksikliğine bağlı olarak görülen bir tablodur. Biz hematopoietik kök hücre nakli sonrası folik asit eksikliği ve linezolid toksisitesine bağlı eritroid seri hücrelerinde azalma ve pronormoblastlarda vaküolizasyon geliştiren bir olgumuzu sunuyoruz.

Olgu: Pre BALL tanılı (8 yaş, erkek), TEL/AML1+ hastada erken medüller ve merkezi sinir sistemi relapsı gelişti. Hastaya relaps HR ALL protokolüne uygun kemoterapi uygulandıktan sonra tam remisyondayken (CR2), hazırlık rejimi olarak: boost kranyal ışın (2x150)2gün, TBI (2x200)3 gün + VP16 (60mg/kg) + ATG(tavşan)15mg/kg verildikten sonra akraaba olmayan uygun vericiden MUD(11/12) (TÜRKÖK) CD34+ seleksiyonu sonrası periferik kök hücre nakli uygulandı (CD34+ hücre sayısı:7.1x10⁶/kg, CD3+ hücre 1.3x10⁷). GVHD profilaksisi olarak: MTX (10mg/m2 x3) +CSA 3mg/kg/gün verildi. Donör ile alıcı arasında ABO inkompatibilite yoktu (BRh+). Hastada nakil sonrası +15. günde nötrofil ve +22. günde trombosit engraftmanı oluştu. +25. günde grade 2, Graft versus host hastalığı(GvHH) görülen hastaya steroid tedavisi (2mg/kg) başlandı. +29.gün şiddetli baş ağrısı, mide bulantısı, generalize konvulsiyon ve hipertansiyon gelişti; difüzyon MRI Press ile uyumlu bulgu+, EEG'de aktivite artışı+ tespit edildi; hastaya posterior reversible ensefalopati sendromu(Pres) tanısı kondu ve yoğun bakıma alındı. Üç gün sonrası genel durumunun düzelmesi ve kaptoiril, dideral, kepra devam edilmek üzerine servise geri alındı.

Hastaya anemi nedeniyle +8, +13, +26 ve +33. günlerinde eritrosit replasmanı verildi; +34. gün hemoglobin:10.1 g/dL, hematokrit: %27.7, eritrosit: 3.59 10⁶/uL, MCV: 77.2 fL MCH: 28.7 pg, Ret: %0.27 idi. Hastadan alınan kemik iliği aspirasyonu incelemesinde eritroid seride azalma (Myeloid/ Eritroid hücre oranı: 6/1) ve kemik iliği morfolojisinde normoblastlarda vaküolizasyon tespit edildi. Hastanın eritroid seride azalma, anemi ve retikülosit değerinin düşük olması nedeniyle etiyolojiye yönelik tetkikler istendi: eritropoietin: 61.3 mIU/mL (4.3- 29 mIU/mL), vitamin B12: 884.0 pg/mL (197 – 866), folik asit:3.12 ng/mL (8.6-37.7), vitamin B2:136 ug/L (127 - 370 ug/L), bakır: 99 ug/dL (75 - 153 ug/dL), ferritin:3959ng/mL olarak bulundu. Bu süreçte hastanın linezolid tedavisi aldığı ve rutinde verilmekte olan folik asit tedavisinin kesildiği anlaşıldı. Folik asit düzeyi çok düşük bulunan hastaya folik asit replasmanı başlandı ve kullanılan linezolid tedavisi kesildi. Takiplerinde retikülositozu oldu ve kan değerlerinde yükselme görüldü. +60. gün, 90 ve 180.gün yapılan kontrol kemik iliği aspirasyonunda normoblastlardaki vaküolizasyonun kaybolduğu ve eritroid serinin tüm elemanlarında artış gözlemlendi.

Sonuç: Eritroid seri öncüllerinde vaküolizasyon nadir de olsa görülebilmektedir. Alta yatan etiyolojilerin tespit edilip, bunlara yönelik uygun replasman tedavisi veya toksik ilaç değişikliğinin yapılması sonrası düzelmektedir.

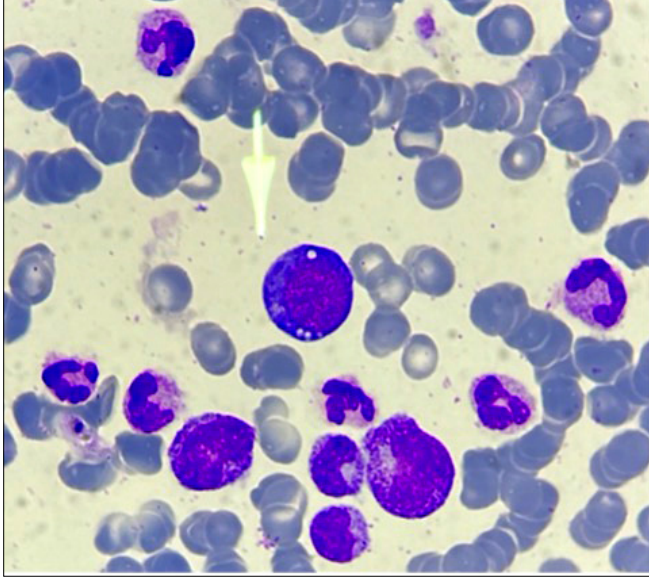
Anahtar kelimeler: volüolizasyon, pronormoblast, folik asit, linezolid, PRESS

Kaynaklar

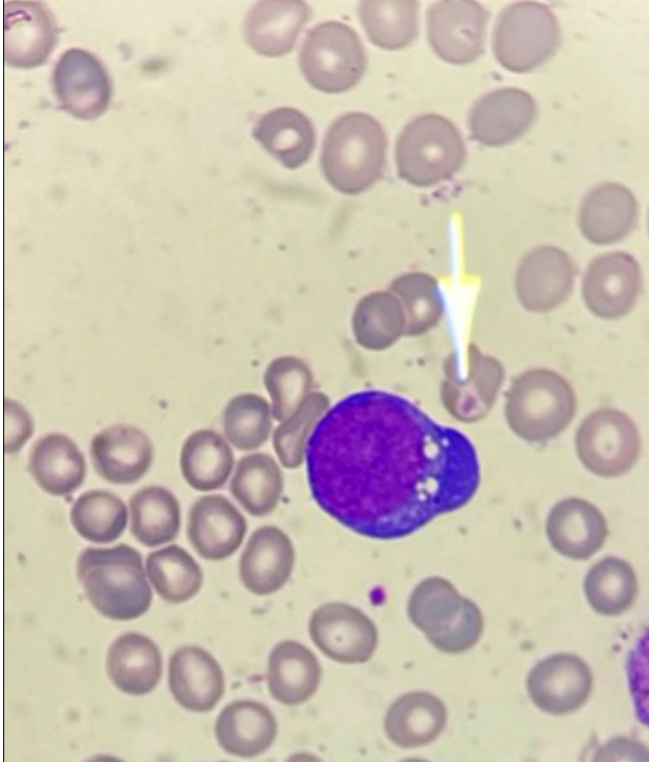
- Liapis K, Vracholias G, Spanoudakis E, Kotsianidis I. Vacuolation of early erythroblasts with ring sideroblasts: a clue to the diagnosis of linezolid toxicity. Br J Haematol. 2020 Sep;190(6):809. doi: 10.1111/bjh.16795. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32510577.
- Lindenbaum J. (1992) Alcohol and the Hematologic System. In: Medical and Nutritional Complications of Alcoholism. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-3320-7_8
- Nguyen PL. The myelodysplastic syndromes. Hematol Oncol Clin North Am. 2009 Aug;23(4):675-91. doi: 10.1016/j.hoc.2009.04.008. PMID: 19577164.
- Wickramasinghe SN, Bush V. An investigation into the development and fate of neutrophil giant metamyelocytes using the techniques of electron microscopy and high resolution autoradiography. Br J Haematol. 1977 Apr;35(4):659-64. doi: 10.1111/j.1365-2141.1977.tb00629.x. PMID: 871413.

5. Lindenbaum J, Lieber CS. Hematologic effects of alcohol in man in the absence of nutritional deficiency. N Engl J Med. 1969 Aug 14;281(7):333-8. doi: 10.1056/NEJM196908142810701. PMID: 5794307.

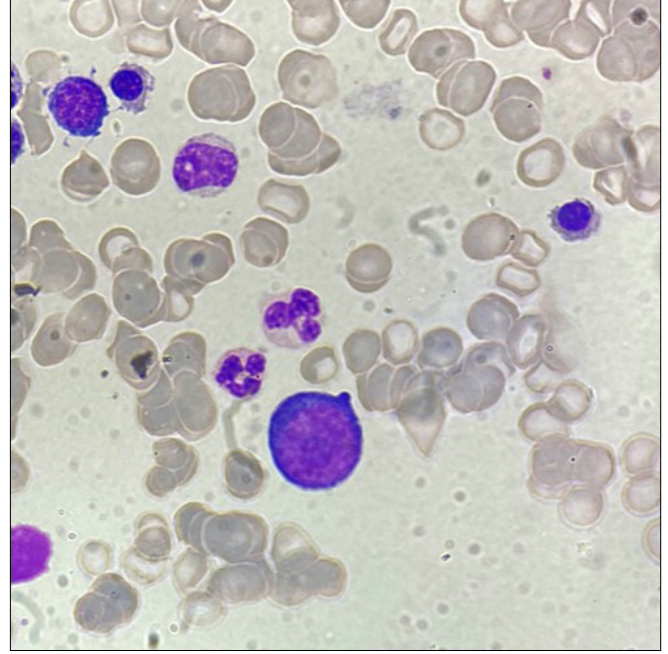
+34. gün kemik iliği aspirasyonu yayması: Pronormoblastlarda vakuolizasyon



+34. gün kemik iliği aspirasyonu yayması: Pronormoblastlarda vakuolizasyon



+60. gün kemik iliği aspirasyonu yayması: Pronormoblastlarda vakuolizasyon yok



■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-20

Referans Numarası: 129

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA PULMONER FUNGAL ENFEKSİYON SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Şirin Zela Şahin Tırnova¹, Ümit Barbaros Üre², Hakan Kalyon², Emre Osmanbaşoğlu², Olga Meltem Akay², Elif Birtaş Ateşoğlu²

¹Koç Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Koç Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojeneik kök hücre nakillerinden sonra gelişen pulmoner komplikasyonlar hastaların yaklaşık yarısını etkiler. Bunlardan enfeksiyöz komplikasyonlar, özellikle de pulmoner fungal enfeksiyonlar nakil sonrası önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir (1). Antifungal profilaksisi alan hematopoetik kök hücre alıcılarında ek sık görülen fungal pnömoni aspergillus pnömonisidir. Özellikle engrafman sonrası ilk 100 günde ortaya çıkar. En önemli risk faktörleri arasında graft versus host hastalığının (GVHH) varlığı ve derecesi, ileri hasta yaşı, sitopeni ve CMV enfeksiyonları sayılabilir. Bu çalışmada 1 Ocak 2019 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında Koç Üniversitesi Hastanesi kemik iliği nakil ünitemizde yapılan 51 adet allojeneik kök hücre nakli hastasında pulmoner fungal enfeksiyon görülme sıklığı ve risk faktörlerini literatürle karşılaştırmayı amaçladık.

Bulgular: Hastaların %9,8'inde (5 hasta) akciğerde fungal enfeksiyon tespit edildi. Hastaların demografik özellikleri ve transplant ilişkili bulgular Tablo-1'de özetlenmiştir. Tüm hastalarda akciğer fungal enfeksiyon tanısı bilgisayarlı tomografi ile konulmuştur. Bir hastada galaktomannan pozitif tespit edilmiştir. Fungal enfeksiyon, hastalarda nakil median 17. gününde (14-47) ortaya çıkmış olup, fungal enfeksiyon geliştiğinde hastaların median lökosit sayısı 940 (150-1100), nötrofil sayısı 500 (0-800), lenfosit sayısı 100 (0-300) olarak tespit edilmiştir. Özellikle tam uyumlu olmayan akraba dışı nakillerde akciğer fungal enfeksiyonu daha sık tespit edilmiştir (p=0,002). Hasta sayısı az olmasına rağmen antifungal profilaksisi olarak posakonazol ve vorikonazol etkin profilaksi sağlarken flukonazol profilaksisi verilen hastaların %20'sinde akciğer fungal enfeksiyonu geliştiği görülmüştür. Fungal enfeksiyon gelişen hastaların median nötrofil engrafman zamanları fungal enfeksiyon gelişmeyenlere göre daha uzun bulunmuştur. Fungal enfeksiyon geliştiği sırada sadece bir hasta steroid kullanmaktaydı. Fungal enfeksiyon gelişen hastalardan bir tanesi şiddetli GVHH sebebiyle kaybedildi, diğer dört hastanın takibi merkezimizde devam etmektedir.

Tartışma: Enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlar, allojeneik kök hücre nakli sonrası hem erken hem geç dönemde en sık mortalite ve morbidite sebeplerindendir. Pulmoner fungal enfeksiyonlar, özellikle yüksek riskli hastalarda hayatı tehdit edebilir. Allojeneik nakil sonrası tüm sebeplere bağlı pnömoni gelişme sıklığı literatürde %15-25 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (2,3). İnvaziv fungal enfeksiyonlar ise %5-15 oranında görülür (4,5). Bizim serimizde ise pulmoner fungal enfeksiyon görülme sıklığı %9,8 olarak bulundu. Fungal enfeksiyon gelişiminde en sık suçlanan risk faktörlerinden GVHD beş hastanın üçünde gelişmiş olup istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Serimizde fungal enfeksiyon gelişen hastaların median nötrofil engrafman zamanları fungal enfeksiyon gelişmeyenlere göre daha uzun bulunmuştur. Bu da uzun süreli nötropeninin fungal enfeksiyon açısından risk oluşturduğunun bir göstergesidir. Bilindiği üzere akraba dışı ve tam uyumlu olamayan nakillerde tüm enfeksiyonların gelişim riski HLA eş nakillere göre daha yüksektir. Serimizde en sık pulmoner fungal enfeksiyon 9/10 uyumlu akraba dışı donörlerden yapılan nakillerde tespit edilmiş olup (4 hasta, %44) HLA eş kardeş ve HLA eş akraba dışı nakillerde bu oran daha düşük bulunmuştur (1 hasta, %3,4) ve istatistik olarak anlamlıdır (p=0,002).

Allojeneik kök hücre nakli alıcılarında fungal enfeksiyonlar için primer profilaksi kullanılması tüm sebeplerden ve fungal enfektif komplikasyonlardan ölümü azalttığı bilinmektedir (6). Biz de hastalarımızda profilakside flukonazol, posakonazol ve vorikonazol kullandık. Flukonazol profilaksisi alanlarda en yüksek oranda fungal enfeksiyon tespit edildi (%20). Çalışmamızın kısıtlılıkları az sayıda hasta içermesi ve tek merkezli olmasıdır. Ancak, sonuçlarımıza göre flukonazol, antifungal profilaksi için uygun bir seçenek olarak görünmemektedir.

Anahtar kelimeler: pulmoner fungal enfeksiyon, allojeneik kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Aguilar-Guisado M, Jiménez-Jambrina M, Espigado I, et al. Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: a multicenter prospective study. Clin Transplant 2011; 25:E629.
2. Forslöw U, Mattsson J, Ringden O et al. Decreasing mortality rate in early pneumonia following hematopoietic stem cell transplantation. Scand J Infect Dis 2006; 38: 970-15.
3. Gentile G, Micozzi A, Girmenia C et al. Pneumonia in allogeneic and autologous bone marrow recipients. A retrospective study. Chest 1993; 104: 371.
4. Neofytos D, Horn D, Anaissie E et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. Clin Infect Dis 2009; 48: 265
5. Pagano L, Caira M, Nosari A et al. Fungal Infections in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants: Results of the SEIFEM B-2004. Study—Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. Clin Infect Dis 2007; 45: 1161
6. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2007; 25:5471.

Tablo 1. Hastaların Özellikleri			
	Fungal enfeksiyon gelişen	Fungal enfeksiyon gelişmeyen	p
N	5	46	
Tanı			0,36
-Akut Lösemi	2	28	
-Lenfoma	2	13	
-Diğer	1	5	
Yaş, Median (Aralık)	28 (25-62)	49 (19-71)	0,23
Cinsiyet (K/E)	4/1	16/30	0,07
Nötrofil Engrafman Zamanı	17 (14-27)	14 (8-32)	0,04
Anfungal Profilaksisi			0,13
-Flukonazol	2 (%20)	8 (%80)	
-Posakonazol	3 (%9,7)	28 (%90,3)	
-Vorikonazol	0 (%0)	10 (%100)	
Akut GVHD	3/5	14/46	0,32
Nakil Türü			0,002
-HLA eş kardeş	1	22	
-HLA eş akraba dışı	0	7	
-Tam uyumlu olmayan akraba dışı	4	5	
-Haploidentik Nakil	0	12	
Hazırlama Rejimi			0,38
-Myeloablative	1	10	
-İndirgenmiş Yoğunlukta	4	36	
ATG Kullanılan Hastalar	3/14	2/37	0,12

■ Lenfoma

P-21

Referans Numarası: 134

R/R HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ GDP ETKİN VE GÜVENİLİR BİR KURTARMA TEDAVİSİDİR.

Ayla Gökmen¹, Uğur Şahin², Ender Soydan³, Mevlüde Kural Okçu², Ülkü Ozan¹, Önder Arslan⁴, Osman İlhan⁴, Muhit Özcan⁴

¹Medicana Bursa Hastanesi

²Medicana International Ankara Hastanesi

³Ankara Güven Hastanesi

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş ve Amaç: Relaps/refrakter (R/r) Hodgkin lenfoma (HL) hastalarında kurtarma tedavisi sonrası otolog kök hücre nakli (KHN) uygun hastalarda standart tedavidir. Otolog KHN öncesi hastalık yükünü azaltmak ve mobilizasyonu sağlamak amacı ile farklı kurtarma tedavileri kullanılmış olmakla birlikte bu tedavileri karşılaştıran prospektif ve randomize çalışmalar olmadığı için optimal kurtarma tedavisi halen net değildir. Çalışmamızda R/r HL hastalarında otolog KHN öncesi gemesitabin, sisplatin ve deksametazon (GDP) kurtarma tedavisinin etkinliği, güvenilirliği ve mobilizasyon kapasitesi değerlendirildi.

Hastalar ve method: Şubat 2013 ve Şubat 2021 tarihleri arasında Medicana International Ankara Hastanesinde otolog KHN öncesi ayaktan GDP tedavisi alan 45 R/r HL hastası retrospektif olarak değerlendirildi. GDP tedavisi (gemesitabin 1000 mg/m² 1. ve 8. günler, sisplatin 75 mg/m² 1. gün ve deksametazon 40 mg 1-4. günler) 3 haftada bir 2 kür uygulandı. İlk ya da 2. kür sonrası kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Tüm hastalarda GDP sonrası otolog KHN ile devam edildi.

Bulgular: Median yaş 32 (15-65) olup, 30 hasta (66.7%) relaps (7 erken, 23 geç relaps) ve 15 (33.3 %) hasta refrakter idi. GDP öncesi 14 hasta (31.1 %) ileri evre (evre III-IV) hastalığa sahipti. GDP sonrası 24 hastada (53.3%) tam yanıt, 12 hastada (26.7%) parsiyel yanıt olmak üzere, 80% toplam yanıt oranı elde edildi. Kurtarma tedavisi öncesi hastalardaki risk faktörleri ile

tam yanıtı ulaşma arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilemedi. (p:0.353). İlk yada ikinci kür GDP sonrası 45 hastanın 42'sinde (93.3 %) kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Kök hücre mobilizasyonu yapılan tüm hastalarda, median CD34+ hücre sayısı 11.18x10⁶/kg (2.6 to 36.6) olmak üzere, yeterli miktarda kök hücre toplanabildi. GDP tedavisi sırasında tedavi ilişkili ölüm izlenmedi. En sık görülen grade 3-4 hematolojik yan etki trombositopeni (42.2%) ve nötropeni (22.2%) olup, hiçbir hastada hastaneye yatmaya ya da tedavide gecikmeye sebep olabilecek febril nötropeni atağı izlenmedi. Hastalarda grade 3-4 renal, nörolojik, hepatik ya da kardiyak yan etki gözlenmedi.

Sonuç: R/r HL hastalarında otolog KHN öncesi GDP etkin, güvenilir ve kök hücre mobilizasyonu üzerine olumsuz etkisi olmayan bir kurtarma tedavisidir. Ayaktan güvenle uygulanabilir olması diğer etkin kurtarma rejimlerine göre önemli bir avantaj sağlamaktadır

Anahtar kelimeler: r/r Hodgkin lenfoma, kurtarma, GDP

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-22

Referans Numarası: 136

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN HASTALARDA CMV VİREMİSİ SIKLIĞI VE RİSK FAKTÖRLERİ - TEK MERKEZ DENEYİMİ

Kayra Somay¹, Ümit Barbaros Üre², Zela Şahin Tırnova¹, Hakan Kalyon², Emre Osmanbaşoğlu², Ahsen Kırca², Olga Meltem Akay², Elif Birtaş Ateşoğlu²

¹Koç Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: CMV virüsü enfeksiyonu, allojeneik kök hücre nakli (Allo KHN) olan hastalarda post engraftman döneminde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu çalışma, merkezimizde allo KHN yapılmış olan hastalarda CMV virüs enfeksiyonu insidansını tespit etmek ve risk faktörlerini belirlemek amacıyla tasarlanmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 1 Ocak 2016- 1 Aralık 2021 tarihleri arasında allo KHN uygulanan 53 hasta dahil edilmiştir. CMV viremi gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri ve nakil ile ilişkili parametreler Tablo 1'de özetlenmiştir. Yapılan analiz sonucu hastaların %62.3'ünde CMV viremi geliştiği ve CMV tedavisi başlandığı görülmüştür. Donör tiplerine göre haploidentik nakil yapılan 15 hastanın 12'sinde, HLA eş akraba dışı nakil yapılan hastaların 6 hastanın 4'ünde, HLA tam uyumlu olmayan akraba dışı nakil yapılan 9 hastanın 6'sında CMV viremi gelişirken; HLA eş kardeşten nakil yapılan 23 hastanın 11'inde CMV viremi tespit edilmiştir. Tüm hastalarımızda CMV IgG statüsü pozitif iken, donörden 6'sında CMV IgG statüsü negatif tespit edilmiştir ve bu 6 donörden nakil yapılan tüm hastalarda CMV viremi gelişmiştir. CMV viremi olan 32 hastanın 15'inde Akut Graft versus Host Hastalığı (GVHH) öyküsü mevcutken; CMV viremi tespit edilmeyen 20 hastanın sadece 4'ünde Akut Graft versus Host Hastalığı (GVHH) öyküsü saptanmıştır (p=0,05). Valasiklovir profilaksisi alan 27 hastanın 13'ünde CMV viremi tespit edilirken, asiklovir profilaksisi alan 24 hastanın 19'unda CMV viremi tespit edilmiştir (p=0,02). CMV viremi gelişen hastalarda medyan gelişme günü 36 (5-170) olarak bulunmuştur. CMV viremi tespit edildiğinde hastaların medyan lökosit sayısı 3560 / mm³ (40-20870), medyan lenfosit sayısı 400 / mm³ (0-1800) olarak bulunmuştur.

Tartışma: Literatür taramasına göre allo KHN hastalarında CMV viremi gelişme insidansı % 25-78 olarak bulunmuştur.^{1,2,3} Bizim çalışmamızda %62.3 saptanmış ve literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Valasiklovir asiklovirin yüksek biyoyararlanımı olan ön ilaç halidir. Ljungman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada valasiklovir kullanımı ile daha yüksek kan düzeylerine erişilebilmiş ve CMV re-aktivasyonunda ve enfeksiyonunda gecikme ve azalma sağladığı görülmüştür. Buna karşılık, sağ kalımda avantaj sağladığı gösterilememiştir. ⁴ Bizim çalışmamızda, valasiklovir profilaksisi alan grupta CMV enfeksiyonu insidansı asiklovir alan gruba göre daha düşük bulunmuştur (p=0,02).

CMV reaktivasyonunun, GVHD ve donör kimerizm ile ilişkili olabileceği saptanmıştır.⁵ Bizim çalışmamızda; akut GVHD gelişen hastalarda,

gelişmeyen gruba göre CMV enfeksiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,05).

Meyers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada donörün CMV serolojik durumu CMV enfeksiyonu ile ilişkili ana risk faktörlerinden biri olarak gösterilmiştir.⁶ Bu çalışmada da, donör CMV IgG (-) olan hastaların tümünde CMV enfeksiyonu görülmüştür.

Sonuç: CMV enfeksiyonu allo KHN yapılan hastalarda insidansı yüksek bir enfeksiyondur. Risk faktörleri iyi tanımlanmalı ve profilakside uygun ajanlar seçilmelidir. Valasiklovir, asiklovire göre enfeksiyon profilaksisinde daha iyi bir tercih olabilir. Bu alanda, daha büyük gruplarda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: CMV viremi, CMV enfeksiyonu, allojeneik kök hücre nakli

Kaynaklar

- Boeckh M, Storer B, Singsen W et al. CMV infection and disease after marrow vs PBSC transplantation: results from a randomized trial [abstract]. Blood 2001; 98 (Suppl 1): 2006.
- Verma, A., Devine, S., Morrow, M. et al. Low incidence of CMV viremia and disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Role of pretransplant ganciclovir and post-transplant acyclovir. Bone Marrow Transplant 31, 813-816 (2003).
- Junghanss C, Boeckh M, Carter RA et al. Incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogeneic stem cell transplantation, a matched control study. Blood 2002; 99: 1978-1985.
- Ljungman P, de la CR, Milpied N et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. Blood 2002; 99: 3050-3056.
- Hill GR, Kuns RD, Raffelt NC, Don AL, Olver SD, Markey KA, Wilson YA, Tocker J, Alexander WS, Clouston AD, et al. SOCS3 regulates graft-versus-host disease. Blood. 2010;116:287-296. doi: 10.1182/blood-2009-12-259598.
- Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. J Infect Dis. 1986;153:478-488. doi: 10.1093/infdis/153.3.478.

Tablo 1. Hasta Özellikleri ve Nakil Parametreleri

	CMV Viremi (+)	CMV Viremi (-)	
n	33	20	
Yaş; medyan aralık	47 (18-70)	41 (19-69)	0.92
Cinsiyet; K/E	18/15	6/14	0.08
Tanı			0.48
- Akut Lösemi	20	12	
- Lenfoma	12	5	
- Diğer	1	3	
Nakil Tipi			0.04
- HLA eş kardeş	11	12	
- HLA eş akraba dışı	4	2	
- HLA tam uyumlu olmayan akraba dışı	6	3	
- Haploidentik			
Hazırlama Rejimi			0.10
- Miyeloablantif	4	6	
- İndirgenmiş Yoğunlukta	27	14	
CMV statüsü			0.07
- Hasta CMV IgG (+)/ Donör CMV IgG(+)	27	20	
- Hasta CMV IgG (+)/ Donör CMV IgG(-)	6	0	
Akut GVHH	15/32	4/20	0.05
Anti- Viral Profilaksisi			0.02
- Valasiklovir	13/32	14/19	
- Asiklovir	19/32	5/19	
Nötrofil Engraftman Zamanı	15 (11-40)	14 (9-28)	0.19
Trombosit Engraftman Zamanı	16 (12-42)	14 (12-24)	0.07

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-23

Referans Numarası: 140

TÜRKİYE DE KÖK HÜCRE NAKLİ MERKEZLERİNİN SOSYAL MEDYA KULLANIMI BAKIMINDAN DEĞERLENDİRİLMESİBircan Boğa¹, Ayşegül Yılmaz¹¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Giriş: Türkiye, kemik iliği nakli aktivitesi bakımından, Avrupa ülkeleri arasında önemli bir pozisyonundadır. Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliğine kayıtlı tüm merkezlerde yapılan 30.000 olog ve allogenetik nakile karşın, 2017 yılı verilerine göre Türkiye de 4000 nakil yapılmıştır. Diğer taraftan Türkiye de uluslararası geçerliliği olan akreditasyon çalışmaları sürdürülmektedir. Günümüzde yabancı hastalar, başta komşu ülkelerden olmak üzere, nakil olmak üzere ülkemize gelmektedir. Türkiye ye daha çok yabancı hasta gelmesi için bu faaliyetlerin sunumu ve farkında lığın artırılması önemlidir. Türkiye deki merkezlerin sosyal media gücünü ne ölçüde kullanabildiği açık değildir. İyi bir tanıtım ile Türkiye'nin sağlık turizminden alacağı pay önemli ölçüde artırılabilir. Bu çalışmada Türkiye de bulunan kemik iliği ve kök hücre nakli merkezlerinin sosyal media gücünü nasıl kullandıklarının analiz edilmesi amaçlanmaktadır.

Metod: Ocak 2022 tarihinde, Türkiye de ruhsatlı 106 erişkin ve pediatrik kemik iliği nakli merkezlerin hangi sosyal medya araçlarını kullandıkları internet arama motorlarından (google, yandex) aracılığı ile araştırıldı. Ruhsatlı merkezlerin güncel listesi TC Sağlık Bakanlığı Doku, Hücre Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığından elde edildi. Bu merkezlerin web sitesi kullanımı, sitenin güncel olup olmadığı, yabancı dil de tasarlanıp tasarlanmadığı, transplant ekibinin tanıtımı, merkezlerin kendi bilimsel özellikleri / yayınlarının yer alıp almadığı, web sitesinde tıbbi işlemler, ulaşım, konaklama konusunda iş akışı olup olmadığı, nakil sonuçlarının belirtilmesi, Instagram, Facebook, LinkedIn, Twitter kullanımı araştırıldı.

Sonuçlar: Nakil Merkezleri arasında 106 merkezin, bulunduğu sağlık merkezinin web sitesi içerisinde yer bulduğu, sadece 1 (% 0.9) merkezin kemik iliği nakil merkezine ait bir site olarak tasarlandığı tespit edildi. Web sitelerinin sadece 1 (% 0.9)'ünün son 1 yıl içerisinde güncellendiği, sağlık kurumlarına ait olan 99 (%93) web sitelerinin yabancı dil seçenekleri bulunduğu saptandı. Bu sitelerin hepsinde kadrolu doktor bilgilerine ulaşılabilir. Ancak sitelerin hiçbirisinde kök hücre nakli sonuçlarına ait bilgiye ulaşamadı. Merkezlere konaklama bilgilerine ulaşım da güçlü çekildi. Yetmiş yedi (%72) merkezin Instagram, 96 (%90) merkezin Facebook, 45 (%42) merkezin LinkedIn, 93 (%87) merkezin ise Twitter hesaplarının bulunduğu anlaşıldı.

Yorum: Bu çalışma ile Türkiye de faaliyet gösteren nakil merkezlerinin sosyal medya araçlarını yeterli kullanmadıkları anlaşılmaktadır. Merkezlerin yurt dışında tanıtımı ve yabancı hastaların ülkemize ilgisinin artırılabilmesi için, TC Ticaret Bakanlığı, TC Turizm Bakanlığının destek vereceği iyi tasarlanmış ve sürekli geliştirilen Ulusal bir proje'nin gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Stem Cell Transplantation, Social Media**Kaynaklar**

1. M. Y. Ivory and M. A. Hearst, "Improving Web site design," in IEEE Internet Computing, vol. 6, no. 2, pp. 56-63, March-April 2002
2. Jonathan W. Palmer, (2002) Web Site Usability, Design, and Performance Metrics. Information Systems Research 13(2):151-167.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-24

Referans Numarası: 142

FANCONİ APLASTİK ANEMİLİ HASTALARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN HEMORAJİK SİSTİTE HEMŞİRELİK YÖNETİMİEmel Düdener¹, Hakan Özer¹, Gizem Gür¹, Esmâ Koyuncu¹, Ayşenur Akın¹, Ayşe Çiğdem Sivrice¹, Funda Küpesisiz¹, Elif Güler¹, Osman Alphan Küpesisiz¹¹Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji B'd Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesi

Özet: Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalar; transplantasyona bağlı mortalite, morbidite, hazırlayıcı rejimlerde kullanılan ilaçlara bağlı gelişen toksisite ve uzun hastanede yatış süreleri açısından yüksek

risk taşırlar. Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda BK- virüsü hemorajik sistiti (HS), potansiyel bir morbidite ve mortalite nedeni olup uzun süre hastanede kalışa neden olabilir. Özellikle, HKHN alıcılarında engraftman sonrası gelişen akut hemorajik sistitin BK virüsü ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir, ayrıca BK virüs enfeksiyonu yaygın görülen bir komplikasyondur. Hematüri, enfeksiyona bağlı ya da enfeksiyona bağlı olmadan da görülebilmektedir. HS'e yol açan faktörler arasında; yüksek doz siklofosfamid (CY) veya ifosfamid'in kullanıldığı kemoterapi protokolleri, Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) profilaksisi, önceki kemoterapi ve pelvik alana yönelik radyoterapi tedavisi, trombositopeni, viral enfeksiyonlar, alıcı yaşı, GVHH varlığı, akraba dışı donör, greft tipi ve mismatch HLA uyumu gibi faktörler yer alır. HS'nin ortaya çıkış şekli hafif hematüriden yaşamı tehdit eden kanamalara kadar değişebilmektedir.

Giriş: 6 yaşında Fanconi Aplastik Anemi tanılı hastaya 10/10 uyumlu kardeş vericiden allojenik kök hücre nakli planlandı. Fludarabin, siklofosfamid, mesna dan oluşan hazırlayıcı rejim başlandı. Hemorajik sistit profilaksisi için siklofosfamid öncesi intravezikal hyalüronik asit 50ml uygulandı. GVHH profilaksisi olarak antitimosit globulin ve siklosporin verildi. Kök hücre nakli sonrası +16. Günde nötrofil engraftmanı oldu, +22. günde taburculuk eğitimine başlandı. +23.gün hastada idrarda makroskopik hematüri görüldü (idrarda BKV 284x10⁷, adenovirüs negatif). Hastaya hidrasyonu sağlamak amacıyla tekrar 2500cc/m2/gün den ½ SF infüzyon ve oral su başlandı. +24. günde mesane irigasyonu amacıyla hastaya idrar sondası ile günde 4 kez 200ml irigasyon başlandı. Platelet (PLT) sınırı >50000/mm3 olarak belirlenmiştir. +29. gün 1 doz cidofovir flk 5mg/kg/gün 60cc sf ile tamamlanarak intravezikal uygulanmış iki saat mesanede kalması sağlanmıştır. +32. günde hastanın hematürisi azaldı buna bağlı mesane irigasyonu günde ikiye düşürüldü. PLT sınırı >20000/mm3 olarak düzenlendi. +36. gün 2. doz cidofovir +44.gün, 3. doz cidofovir, +51.gün 4. doz cidofovir uygulandı. +61. günde hematürinin devam etmesi üzerine cidofovir flk 1mg/kg/hafta IV üç hafta uygulandı. +65. günde başlayan hiperbarik tedavisine beşinci gün yanıt alındı ve 12 seans tamamlandı. +78. gün evde bakım eğitimleri güncellenerek hasta taburculuğu yapıldı.

Hemşirelik bakımı: Hastanın kan değerleri takibi yapılarak ihtiyaç halinde PLT ve eritrosit transfüzyonu yapıldı. Hastanın hidrasyonu sağlandı, günlük idrarı miktarı, idrar rengi, ağırlık ve elektrolit takibi yapılarak gereken replasman sağlandı. Hastada sonda takılı olduğu için enfeksiyon açısından gözlenerek sonda bakımı, perine bakımı düzenli yapıldı, pamuklu giysiler giymesi sağlandı, hidrasyon ve cidofovir uygulama sırasında ağrı skalası kullanılarak hastanın ağrısı değerlendirildi, hasta bu süreçte stresli ve kaygılı olduğu için hem hastaya hem anneye psiko-sosyal destek sağlandı. Hastanın dikkatini dağıtmak için etkinlikler planlandı ve ilgi odağı değiştirildi.

Sonuç: HKHN sonrası tedavi rejimi, enfeksiyonlara bağlı doku yıkımı ve metabolik artıkların birikimi nedeniyle HS görülebilmektedir. HS ortaya çıkmadan yeterince hidrasyonun sağlanması, HS'e neden olabilecek kemoterapi rejimi başlanmasından önce hyalüronik asit ile mesane yıkanması ve hekim isteminde kanıta dayalı tedavi protokolünün başlanması ve sürdürülmesi gerekir. Bu da hastalığın kontrol altına alınması, doğru tanılamaya ve tedavinin yanı sıra bakımın etkin şekilde verilmesi, tedavinin başarısını ve bakımın kalitesini arttıracakı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Nakil komplikasyonu, komplikasyon yönetimi, hemşirelik, hemorajik sistit.

Kaynaklar

- Yıldız ve Karacan, 2021. Allojenik Kök Hücre Nakliyle İlişkili BK Virüs-Hemorajik Sistit. CUSBED 2021 (6): 129-135
- Günenç D, Güner Oytun M, Saydam G. (2016). Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonunun Komplikasyonları. FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi 2016;1(2):92-96. doi: 10.5606/fng.transplantasyon.2016.016
- Soysal T,(2004). Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Kursu. İstanbulL thd.org.tr
- Kaya ve ark., (2020). Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu olan Pediatrik Hastalarda BK Virüs Enfeksiyonları. Düzce Tıp Fak Derg;22(3):180-184

■ Akut Lösemi

P-25

Referans Numarası: 143

GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONLARI AKUT LENFBLASTİK LÖSEMİDE REMİSYONA KATKI SAĞLIYOR OLABİLİR Mİ?Dilek Kaçar¹, Aslı Turgutoğlu Yılmaz², İkbâl Ok Bozkaya¹, Neşe Yaralı¹¹Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Kliniği

Giriş: Granülosit transfüzyonlarının, ağır enfeksiyonu olan hastalarda yaşam kurtarıcı olduğu bilinmektedir. Nötrofiller, doğal bağışıklıkta akut inflamasyonun belirleyicisi olmanın yanı sıra adaptif immünite de önemli role sahiptir.

1. Olgu: On yaşında kız hasta Ph pozitif B prekürsör akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisi almaktaydı. İndüksiyon sonunda kemik iliği hiposelüler ve remisyonunda değildi. Akım sitometride %17,5 oranında blast görülmüştü. Değerlendirmeden sonra genel durumu kötüleşen hastanın takibine Parainfluenza 3 ve Staphylococcus haemolyticus'a bağlı pnömoni, sepsis ve septik miyokardit tanıları ile çocuk yoğun bakım ünitesinde entübe olarak devam edildi. Çoklu antibiyotik tedavisine ek olarak gün aşırı granülosit transfüzyonları yapıldı. Granülosit transfüzyonlarının başlangıcında beyaz küre sayısı (BKS) 40/mm³, mutlak nötrofil sayısı (MNS) 10/mm³ idi. Sekiz günde yapılan 4 granülosit transfüzyonu sonrası hastada BKS10230/mm³, MNS 9060/mm³ idi. Granülosit transfüzyonları kesildikten 1 hafta sonra ve bu süre içinde eritrosit ve trombosit transfüzyonları da yapılmamışken hemoglobin 9,7 g/dl, BKS 8850/mm³, MNS 7670/mm³, trombosit sayısı 31000/mm³ olarak devam etti. Kemik iliği selüler, remisyonunda olarak değerlendirildi. Minimal kalıntı hastalık ise %0 idi. Transfüzyonsuz geçen 4 haftanın sonunda hemoglobin 11 g/dl, BKS 4890 /mm³, MNS 4420 /mm³, trombosit sayısı 56000 /mm³ idi. Enfeksiyonun kontrol altına alınmasına rağmen santral pontin miyelinozis gelişmesi sebebi ile hastanın bilinci düzelmedi, ekştübe edilemedi ve kaybedildi.

2. Olgu: On altı yaşında izole erken kemik iliği relapsı olan B prekürsör ALL tanılı erkek hastanın dört haftalık indüksiyon tedavisi sonunda kemik iliği hiposelülerdi ve remisyonunda değildi. Akım sitometri ile de %4,7 oranında blast görülmüştü. Hastaya konsolidasyon blok tedavisi başlandı. Ancak 1 g/m² metotreksat, 1,5 mg/m² vinkristin ve 2 gün 10 mg/m²/gün deksametazondan sonra Klebsiella pneumoniae sepsisi sebebi ile tedaviye ara verildi. Hastanın antibiyotik tedavisine ek olarak 2 hafta boyunca gün aşırı 7 granülosit transfüzyonu yapıldı. Granülosit transfüzyonlarının başladığı gün BKS 140/mm³, MNS 50 /mm³ idi. Yedi granülosit transfüzyonu ile hastanın enfeksiyonu kontrol altına alınmıştı. Transfüzyonlar kesildikten sonraki 10 gün içinde hiç eritrosit ya da trombosit transfüzyonu yapılmayan, kemoterapi almayan hastanın hemoglobin değeri 8,6 g/dl, BKS 5700 /mm³, MNS 4020 /mm³ ve trombosit sayısı 110 000 /mm³ olarak devam etmişti. Kemik iliği değerlendirmesinde, kemik iliği selüler ve remisyonunda iken akım sitometride minimal kalıntı hastalık %0 idi. Beş ay kadar daha remisyonunda izlenen hasta kemik iliği naklinden önce sosyal sebeplerle tedavisine 3 ay ara verdi. Üç ay sonra ise relaps hastalıkla başvurdu ve ilerleyici hastalık sebebi ile kaybedildi.

Tartışma: Nötrofiller plasititeye sahiptir ve farklı inflamatuvar durumlarda fonksiyonlarını adapte edebilirler. Nötrofiller tümör hücrelerine direkt sitotoksik etkiyle, antijen sunan hücrelere dönüşerek T hücre aracılı immüniteyle, makrofajlar ve CD4-CD8-TCRαβ+ T hücreler ile tip 1 immün yanıt oluşturarak anti tümör etki sağlayabilirler.

Birinci hastada remisyon enfeksiyon ve enfeksiyon sırasında verilen granülosit destekleri sonrasında gözlemlendi. Literatürde nadir de olsa ateşli ve septik hastalıklar sırasında spontan olarak remisyon giren ALL'li olgular bildirilmiştir. Ancak hastamızda transfüze edilen nötrofiller tümör hücrelerini direkt öldürerek ve/veya anti tümör direncinde görevli hücresel ağlara katılarak remisyon katkı sağlamış olabilir. İkinci hastada ise enfeksiyon, metotreksat ve granülosit transfüzyonları kombinasyonu hastanın remisyon girmesine sebep olmuş olabilir.

Sonuç olarak; granülosit transfüzyonları remisyonunda olmayan hastalarda, yüksek riskli enfeksiyonların kontrolünün dışında anti tümör etki ile de hastalara fayda sağlıyor olabilir.

Anahtar kelimeler: akut lenfoblastik lösemi, granülosit transfüzyonu, remisyon

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-26

Referans Numarası: 144

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN AKUT DERİ VE GİS TUTULUMLU GRFET VERSUS HOST HASTALIĞINDA HEMŞİRELİK BAKIMIMelek Kara¹, Emel Düdener¹, Fatma Erdoğan¹, Gökçe Aktuna¹, Sümeyye Akalın¹, Çağla Balkış¹, Rahime Yılmaz¹, Fatma Acar¹, Ayşenur Akınel¹, Ayşe Çiğdem Sivrice¹, Funda Küpesiz², Elif Güler¹, Osman Alphan Küpesiz¹¹Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd Çocuk Kök Hücre Nakil Ünitesi

Özet: Graft versus host hastalığı (GVHH) allojenik kök hücre nakli sonrasında en önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmektedir. GVHH, vericinin kemik iliği ya da kök hücrelerinde bulunan T lenfositlerle, alıcının doku antijenleri arasındaki etkileşimler sonucunda ortaya çıkar ve özellikle cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğer tutulumunu gösterir. Akut GVHH esas olarak deri, karaciğer ve bağırsakları tutar. Klinik olarak yaygın eritematöz makülopapüler deri döküntüleri, bazı olgularda büller, bulantı-kusma, karın ağrısı, sulu bazen kanlı olabilen ishal ve sarılık şeklinde ortaya çıkabilir.

Giriş: 2 yaşında Wiscott Aldrich sendromu tanılı hastaya HLA 9/10 uyumlu akraba dışı kadın vericiden periferik kök hücre toplanarak nakil yapıldı (CD34: 6x10⁶ /kg toplam TNC 4,6x10⁸ /kg). GVHH profilaksisi olarak anti-timosit globülin ve siklosporin-A (CSA) verildi. Nötrofil engraftmanı +14. Günde gerçekleşti. Birinci ay kimerizmi %97 saptandı. +26. günde sırtında ve yüzünde yaygın makülopapüler döküntü gelişen hasta deri GVHH grade 1 olarak değerlendirilerek metilprednizolon 1mg/kg/gün başlandı. Döküntülerinin devam etmesi üzerine metilprednizolon 2mg/kg/gün olarak artırıldı. +33.günde mevcut tabloya; sarı-yeşil günde 90 mL/kg'ı geçen diyarenin eklenmesi üzerine hasta evre 3 gastrointestinal GVHH olarak değerlendirilerek tedavisine mikofenolat mofetil eklendi. Yanıt alınamaması nedeniyle +39. günde budesonid 3x3 mg oral ve +40. günde ruksolitinib 2x2.5 mg oral olarak eklendi. Oral beslenme kesildi ve total parenteral nutrisyona geçildi. +45. günde kanlı diyarelerin olması üzerine evre 4 GİS GVHD kabul edilen hastanın trombosit alt sınırı 50 BİN/mm³ olarak belirlendi ve oktreotid infüzyonu başlandı. Steroid, MMF ve ruksolitinibe yanıt alınamayan hastaya +53. günde ekstrakorporeal fotoferez başlandı. Ek olarak +67, +74, +101 ve +108. günlerde olmak üzere toplam dört doz mezenkimal kök hücre infüzyonu uygulandı. Mevcut tablonun gerilemesi ve diyare miktarının azalması üzerine +81. günde minimal oral beslenmeye başlandı. CSA ile serum seviyesi istenilen düzeye ulaşılamaması sebebi ile oral tacrolimus tedavisine geçildi. Oral alımı ve kilo alımı artmaya başlayan hasta, taburculuk eğitimleri tamamlandıktan sonra +133. günde taburcu edildi.

Hemşirelik bakımı: Hastanın günlük fizik muayenesi yapıldı. Tüm vücudu GVHH açısından değerlendirildi hasta nakil izlem formuna derecelendirilerek yazıldı. Cilt tutulumuna bağlı deri bütünlüğünde bozulmaya, sekonder enfeksiyon riski açısından hastanın kıyafetlerinin sıkımayan, pamuklu ve rahat olması sağlandı. Tüm kıyafet ve çarşaf takımları sterilize edildi. Günlük banyo yaptırıldı, tüm vücudu nemlendirildi. Bu süreçte ağırlık ve karın çevresi takibi, diyare miktarı, rengi ve sıklığı değerlendirildi. Hergün sıvı elektrolit dengesi, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve kan şekeri yakın takip edildi. Fotoferez işlemi ve devam eden kanlı diyarelerden dolayı eritrosit ve trombosit süspansiyon replasmanlarına devam edildi. Fotoferez işlemi yapıldığı sırada hasta odası güneş ışınlarından korundu ve panjurlar sürekli kapalı tutuldu. Cilt tutulumundan kaynaklı kaşıntıya yönelik antihistaminik tedaviler uygulandı. Hastanın ağrısı, ağrı skalasına göre derecelendirilerek doktor istemine göre analjezikleri uygulandı. Yoğun diyareden dolayı perianal hijyen amaçlı çinko bazlı topikal koruma yapıldı. Hazırlayıcı rejim ile beraber toplam 140 gün hastane yatışı olması, tedavi sürecindeki değişiklikler nedeni ile hasta ve yakınına psiko-sosyal destek sağlandı.

Sonuç: Nakil süreci ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonların tespit edilmesi, tedavinin doğru zamanda başlatılması ve yönetilmesi multidisipliner bir hemşirelik yaklaşımını ve profesyonel bir bakış açısını içermektedir. Hemşirelik bakımının amacı komplikasyonların ve yan etkilerin gelişmesini önlemek, şiddetini azaltmak, çocuğun hastalığa uyumunu kolaylaştırmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır.

Anahtar kelimeler: Nakil komplikasyonu ve yönetimi, hemşirelik, deri GvHH, GLS GvHH

Kaynaklar

- Çalışır, H., Güneş, Z., (2005). Akut Graft Versus Host Hastalığı Olan Çocuklarda Hemşirelik Yaklaşımı * Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 21(1) : 135-144.
- Yaşar, Y., (2016). Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Uygulanan Hastaların Yaşam Kalitesi Ve Bakım Gereksinimlerinin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Yapıcı ve ark.(2008). Wiskott Aldrich Sendromu. Güncel Pediatri; 6: 119-23.
- Güneş ve ark. (2016). Hematopoietik kök hücre nakli komplikasyonları. FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi;1(2):92-96

■ Solid Tümörler

P-27

Referans Numarası: 145

RELAPS/REFRAKTER MEDULLOBLASTOM TANILI ÇOCUK HASTALARDA OTOLOG KÖK HÜCRE DENEYİMİ

Ebru Yılmaz¹, Alper Özcan¹, Ekrem Ünal¹, Musa Karakükcü¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji B.d, Kanka Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi, Kayseri, Türkiye

Amaç: Medulloblastom (MB), çocuklarda en sık görülen beyin tümörüdür ve çocukluk çağı beyin tümörlerinin %20'sini oluşturur. Standart tedavisi cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşmaktadır. Yüksek risk grubu olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %55'in altındadır (1). Relaps/refrakter hastalarda bu oran daha düşüktür. Yüksek risk grubu olanlarda tandem olog kök hücre nakilleri ile 5 yıllık sağkalım oranları %70'lerde bildirilmiştir (2). Bu çalışmalardan elde edilen verilerle relaps/refrakter hastaların sağkalım oranlarının iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Bu yazıda, relaps/refrakter MB tanısıyla olog kök hücre nakli yapılan olgu deneyimi paylaşılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Erciyes Üniversitesi Pediatri Kemik İliği Nakil Merkezi'nde 2021 yılında olog kök hücre nakli yapılan relaps/refrakter MB tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların nakil yaşı, platelet ve nötrofil engraftmanı, nakil öncesi ve sonrası remisyona durumu ile sağkalım verilerine ulaşıldı.

Bulgular: Çalışmamıza relaps /refrakter MB tanısı alan 4 (3 erkek, 1 kız) hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları sırasıyla 10.6±4.4 yıl idi. Hastaların klinik ve demografik verileri tablo 1'de verilmiştir. Nakil öncesi hiçbir hastaya lokalizasyon nedeni ile cerrahi uygulanmadı. Radyoterapi sonrası hastalara temazolamid (150 mg/m²/gün, 5 gün), etoposid (100 mg/m²/gün, 6 gün), tiotepadan (300 mg/m²/gün, 3 gün) oluşan hazırlama rejimini takiben ortalama 3.1±1.07 x10⁹/kg CD34(+) kök hücre infüze edildi. Ortalama engraftman günleri sırasıyla myeloid ve platelet için +10.7 (±0.95) ve +14.7 (±1.3) günler idi. Nakil sonrası takiplerde bir hastamız naklin 3. ayında progrese oldu. Ortanca 3.5 aylık (1.1-6.8 ay) takip süresince diğer bir hasta stabil hastalık, iki hasta tam remisyonda olmak üzere poliklinik kontrollerine devam edilmektedir. Toplamda median 3.5 aylık dönemde hastalısız sağkalım %50, genel sağkalım ise %100 idi.

Sonuç: Olog kök hücre nakli relaps/refrakter MB olgularında sağkalımı artırmak için önemli bir seçenek olabilir. Çalışmamız pediatrik vakalarda Türkiye'deki ilk deneyimlerden biri olmakla birlikte kısa süreli takibimizde elde edilen sonuçlar yüz güldürücüdür. Ancak daha fazla sayıda hasta ve daha uzun süreli takiplerle sonuçların doğrulanmasına ihtiyaç vardır. Ek olarak, daha iyi sağkalımın elde edilebilmesi için tandem nakil ve hedefe yönelik tedavilerle çalışmanın desteklenmesi başarı şansını artıracaktır (2, 3).

Anahtar kelimeler: Çocuk, medulloblastom, olog kök hücre nakli

Kaynaklar

- Sung KW, Lim DH, Shin HJ. Tandem High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Children with Brain Tumors : Review of Single Center Experience. J Korean Neurosurg Soc. 2018 May;61(3):393-401.
- Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V, Krasin MJ, Fouladi M, Broniscer A, Krance R, Hale GA, Stewart CF, Dauser R, Sanford RA, Fuller C, Lau C, Boyett JM, Wallace D, Gilbertson RJ. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. Lancet Oncol. 2006 Oct;7(10):813-20.

- Susam-Sen H, Varan A, Bajin İ, Göçmen R, Aydın B, Yalcin B, Kurucu N, Kutluk T, Bayhan T, Akyuz C. Nimotuzumab therapy in the treatment of pediatric central nervous system tumors: single-center experience. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2021 Aug;394(8):1769-1777.

Özellikler	1	2	3	4
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Erkek	Kız
Nakil yaşı(ay)	5.2	13.5	8.9	14.7
Histoloji	Klasik tip	Bilgiye ulaşılamadı	Dezmozplastik nodüler tip	Bilgiye ulaşılamadı
İmmunhistokimyasal boyama	P53 pozitif WNT/SHH olmayan grup	P53 pozitif	P53 negatif WNT/SHH olmayan grup	P53 negatif
Nakil öncesi remisyona durumu	Remisyonda değil	Remisyonda değil	Remisyonda değil	Remisyonda değil
Nakil öncesi spinele metastaz durumu	Var	Yok	Var	Var
Nakil sonrası remisyona durumu	Progresyon	Tam remisyona	Stabil hastalık	Tam remisyona
Nakil sonrası takip süresi(ay)	4.7	6.8	2.2	1.1
Son durum	Sağ	Sağ	Sağ	Sağ

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-28

Referans Numarası: 149

CMV REAKTİVASYONUN ÖNLENMESİNDE GANSİKLOVİR VE GANSİKLOVİR İLE VALASİKLOVİRİN BİRLİKTE KULLANILMASININ KARŞILAŞTIRILMASI

Osman Kara¹, Tayfun Elbol¹

¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medical Park Göztepe Uygulama Hastanesi-İstanbul

Amaç: Allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (AHT), tedaviye bağlı morbidite ve mortalite riski yüksek olan çeşitli hematolojik bozuklukları tedavi etmek için kullanılır. Bağışıklık sistemi uzun süreli baskılanan hastalarda, sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu hem tanınal açıdan hem de tedavi ve toksite açısından zorlu bir komplikasyondur. Çalışmamızda AHT yapılan hastalarda valasiklovir ile birlikte gansiklovir profilaksisi kullanımının etkinliğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Seksen iki hastanın verisi retrospektif olarak incelendi. Hastalar yalnızca valasiklovir kullananlar ve gansiklovir ile birlikte valasiklovir kullananlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların CMV DNA düzeyleri haftalık olarak izlendi. Viral DNA düzeylerindeki değişim ve CMV reaktivasyonu sıklığı iki profilaksi rejimi grubunda karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 31'i kadın (%37.8) toplam 82 hasta alındı, hastaların ortalama yaşı 45 olarak izlendi (19-69). Hastaların hepsi, donörlerin ise ikisi hariç (%2.4) hepsinin CMV serolojisi (+) olarak izlendi. Hastaların yarısı yalnızca valasiklovir profilaksisi alırken diğer yarısı ise valasiklovir ile birlikte gansiklovir profilaksisi kullandı. CMV reaktivasyonu hastaların 32'sinde (%39) gözlenmedi. Valasiklovir ile birlikte gansiklovir kullanan 41 hastanın 33'ünde, yalnızca valasiklovir kullanan 41 hastanın 17'sinde CMV reaktivasyonu izlendi. Gansiklovir kullanılması CMV reaktivasyon sıklığını azaltmamakla birlikte, hastaların CMV DNA düzeyi yalnızca valasiklovir kullanan hastalara göre daha düşük izlendi.

Sonuç: Valasiklovir profilaksisine gansiklovir eklenmesi AHT hastalarında CMV reaktivasyon sıklığını ve süresini azaltmamaktadır ancak CMV DNA düzeyini azaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Allojenik Kök Hücre nakli, CMV enfeksiyonu, valasiklovir

Kaynaklar

- Forman MS, Vaidya D, Bolorunduro O, et al. Cytomegalovirus Kinetics Following Primary Infection in Healthy Women. J Infect Dis 2017; 215:1523.

- Ko JH, Peck KR, Lee WJ, et al. Clinical presentation and risk factors for cytomegalovirus colitis in immunocompetent adult patients. Clin Infect Dis 2015; 60:e20.
- Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. Clin Infect Dis 2010; 50:1439.
- Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. Clin Infect Dis. 2006 Nov 1;43(9):1143-51
- Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. Hematol Oncol Clin North Am 25(1) 2011, 151-169
- Green ML, Leisenring W, Xie H et al. CMV viral load and mortality after hematopoietic cell transplantation: a cohort study in the era of pre-emptive therapy Lancet Haematol 2016 3(3), e119-e127
- Duarte RF Lyon S Novel approaches to CMV after HCT: report from the 27th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna, Austria, 22-25 April 2017. Future Sci OA (2018) 4(5)

Lenfoma

P-29

Referans Numarası: 150

KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU YAPILAN NON HODGKIN LENFOMA HASTALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: 5 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fatma Keklik Karadağ¹, Betül Kübra Tüzün¹, Zuhal Demirci¹, Denis Bozer¹, Bahar Sevgili¹, Tural Pashayev¹, Ajda Güneş¹, Nur Soyer¹, Fahri Şahin¹, Mahmut Töbü¹, Güray Saydam¹, Filiz Vural¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

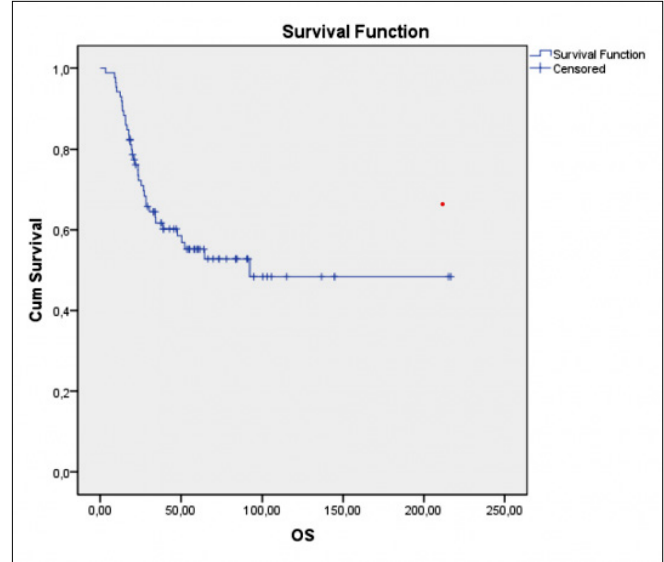
Giriş: Yüksek riskli ve ileri evre ya da refrakter/relaps B hücre kökenli Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) hastalarında OKHN yanıtı ve sağkalımı arttıran tedavi seçeneğidir. T hücre kökenli NHL'lerde ise standart ve kür şansı yüksek olan ilk sıra tedavi seçeneği yoktur. Bu sebeple T hücre kökenli NHL hastalarının büyük bir kısmına konsolidatif OKHN önerilmektedir. Bu çalışmada, NHL tanısı ile OKHN planılarak mobilizasyon yapılmış olan hastalarımızın klinik özellikleri değerlendirildi.

Materyal ve Metot: 2015-2020 yılları arasında Ege Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı Aferez Ünitesinde NHL tanısı ile çevresel kan kök hücre mobilizasyonu yapılmış olan 85 hasta geriye dönük olarak araştırıldı. Hastaların tanı anında ve mobilizasyon sırasında yaşı, cinsiyeti, NHL alt tipi, tanı anındaki evre, aldığı tedaviler, mobilizasyon öncesi hastalık durumu, kemik iliği infiltrasyonu varlığı, mobilizasyonda kullanılan tedavi seçeneği [granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) veya kemoterapi ile birlikte g-csf (KT+G-CSF)], mobilizasyon günü çevresel kan CD34+ kök hücre sayısı, toplanan CD34+ kök hücre sayısı, OKHN hazırlık rejimi, son takip tarihleri, sağkalım verileri kaydedildi. Toplanan CD34+ kök hücre sayısı $2 \times 10^6/\text{kg}$ 'in altında ve/veya çevresel kan CD34+ hücre sayısı <10 olan hastalar başarısız mobilizasyon olarak değerlendirildi.

Bulgular: NHL tanılı 85 hastada medyan yaş 55 (20-71) olup E/K oranı 59/26 (%69,4/%30,6) bulunmuştur. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo-1. de sunulmuştur. ECOG performans skoru 0 ve 1 olan hastaların sayısı sırasıyla 62 (%72,9) ve 23 (%27,1) saptanmıştır. Hastaların %67,1'inde (57/78) tanı anında Ann Arbor evre 4 hastalık mevcuttur. Hastaların %83,5'inde (n=71) tanı sırasında kemik iliği yapılmış ve %28,4'ünde (24/71) kemik iliği tutulumu izlenmiştir. Hastalar mobilizasyon öncesinde medyan 2 sıra (dağılım aralığı 1-5) tedavi almıştır. Altı (%7,1) hastaya yalnızca G-CSF ile mobilizasyon yapılmış olup geri kalan 79 (%92,9) hastaya KT+G-CSF ile mobilizasyon hazırlığı yapılmıştır. İlk mobilizasyon işlemi başarısız olan 15 hasta saptanmıştır. Başarısız mobilizasyon yapılan hastalarda, tanı anında kemik iliği infiltrasyonu olup olmaması, hastalık evresi ve mobilizasyon için kullanılan rejimler değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,1$). Mobilizasyon günü bakılan çevresel kan CD34+ hücre sayısı ile mobilizasyon başarısı arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$). Başarılı mobilizasyon olanların çevresel kan CD34+ hücre sayısı ortalama 128 iken (min 11 max 904) başarısız olanlarda 9,96 (min 0,5- max 17). Erkek cinsiyette mobilizasyon başarısızlığı daha fazladır ($p=0,03$). Hastaların %22,9 unda OKHN hazırlık rejimi olarak TEAM, %77,1'inde BEAM kullanılmıştır. Toplam sağ kalım verileri grafik 1 de gösterilmiş olup 2 yıllık ve 5 yıllık toplam sağ kalım sırasıyla; %72,3 $\pm$ 0,04 ve %55,2 $\pm$ 0,05' dir.

Tartışma ve Sonuç: OKHN, NHL tedavisinde sağkalımı artıran etkin bir tedavidir. Bu çalışmada 5 yıllık sağ kalım %55 olarak bulunmuş olup literatür ile benzerdir. Mobilizasyon günü bakılan çevresel kan CD34+ kök hücre düzeyi başarılı mobilizasyonunu ön görmede önemli bir etkidir. Kemik iliği infiltrasyonu varlığı, hastalık evresi ve mobilizasyonda yöntemleri mobilizasyon başarısını anlamlı olarak etkilemediği ilginç bir veri olarak değerlendirilmiştir. Erkek cinsiyette mobilizasyon başarısızlığının daha yüksek saptanması NHL'lerin erkeklerde sık görülmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: kök hücre, nonhodgkin lenfoma, mobilizasyon



Grafik 1. Hastaların toplam sağkalım verileri

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hastaların özellikleri		n (%)
Medyan yaş		50 (20-71)
Cinsiyet	Kadın	26 (%30,6)
	Erkek	59 (%69,4)
NHL alt grupları		
Diffüz büyük B hücreli lenfoma		47 (%55,3)
Mantle hücreli lenfoma		13 (%15,3)
Periferik T hücreli Lenfoma, NOS		5 (%5,9)
Anjiyoimmunoblastik T hücreli lenfoma		5 (%5,9)
ALK negatif büyük hücreli lenfoma		3 (%3,6)
Düşük Dereceli B hücreli lenfoma		8 (%9,4)
Diğer		4 (%4,7)
Ann-Arbor Hastalık Evresi		
Evre 4		57 (%67,1)
Evre 3		13 (%15,3)
Evre 2		8 (%9,4)
Kaç sıra tedavi (medyan)		2 (1-5)
Mobilizasyonda kullanılan yöntem		
G-CSF kullanılanlar		6 (%7,1)
Kemoterapi+G-CSF kullanılanlar		79 (%92,9)

■ Lenfoma

P-30

Referans Numarası: 28

"CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY" SENDROMU İLE BİRLİKTE GÖRÜLEN İLK HODGKIN LENFOMA OLGULARIÇetin Timur¹, Mustafa Asım Yörük¹, Filiz Özen², Nevin Yalman¹¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kit Ünitesi²İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniği

Giriş: Constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD) sendromu nadir bir otozomal resesif hastalıktır. CMMRD mismatch repair genleri olan MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 genlerinden birindeki germline mutasyonlar sonucu ortaya çıkar¹. PMS2, CMMRD olgularındaki en sık görülen mutant gendir (%60). Kalan %40 ise MSH6 (%20-30) ve MSH2 (%10-20) patojenik varyantlarıdır². MSH6 mutasyonunu hem anne hem de babadan alan kişiler CMMRD sendromuna sahip olurlar. Bu sendroma sahip olanlarda çocukluk ve genç erişkinlikte bir veya daha fazla kanser ortaya çıkma riski vardır. En sık görülen CMMRD kanserleri beyin gliomları (ortalama tanı yaşı 9.5), non-Hodgkin lenfoma (tanı 5 yaş) ve kolorektal kanserlerdir (tanı yaşı 16)². Hematolojik maligniteler MLH1 veya MSH2 mutasyonları olan hastalarda MSH6 veya PMS2 mutasyonu olanlara göre daha fazla görülme-ktedir. İkinci grupta beyin tümörleri daha siktir³. CMMRD sendromunda görülen kanserlerin büyük çoğunluğu 18 yaş altında görülür. CMMRD'li hastaların multipl kanser geliştirme riski mevcuttur ve erken tanı tedavi edilebilir bir evrede yakalamanın garantisi olmaz^{4,5}.

CMMRD hastalarında ilk kez görülen Hodgkin lenfoma tanılı; annesi de MSH6 mutasyonlu Hodgkin lenfoma hastası olan CMMRD olgusu sunuyoruz.

OLGU: 21.12.2002 doğumlu kız hasta. 2020 Mart ayında öksürük, iştahsızlık, halsizlik, nefes darlığı, tartı kaybı yakınmaları ile hastaneye başvuruyor. 27.04.2020 tarihinde Hodgkin lenfoma nodüler sklerozan tip, grade 2 sınıtilyal varyant tanısı alıyor. Annesi 12 yıl önce Hodgkin lenfoma tanısı ile tedavi almış, sağ ve sağlıklı.

Hastaya başlangıçta Evre IIA bulki hastalık tanısı ile 4 kür ABVD protokolü ve takiben supradiafragmatik tutulu alan ve bulky lenf nodu boost toplam 30,6 Gy radyoterapi uygulanmış. Şubat 2021 tarihinde nüks ortaya çıkması üzerine merkezimize refere edildi. Akciğer, karaciğer ve kalça kemiğinde medüller tutulum vardı. Nüks evre 4 Hodgkin lenfoma olarak 1 kür DHAP, 2 kür ICE protokolü uygulandı. Tam remisyona sağlandı. 14.05.2021 tarihinde otolog kök hücre nakli yapıldı. 25.06.2021 tarihinde otolog nakil 42. gününde tekrar nüks etti. 28.06.2021 tarihinde brentuximab vedotin (1.8 mg/kg) ve bendamustine (90 mg/m²) 3 kür aldı. PET/BT'de Deauville skoru 1 olarak saptandı. Hazırlık rejiminde FLU (30 mg/kg/gün)x4 + ATG 2.5 mg/kg/gün ve TBI 12 Gy 3 günde verildi. 14.10.2021 tarihinde hastaya allojeneik kök hücre nakli uygulandı. Hasta halen remisyonda izlenmektedir.

Gerek annesinin Hodgkin lenfoma geçirmiş olması, gerekse hastada nükslerin görülmesi üzerine hastaya, anne ve babasına moleküler genetik testleri yapıldı. Bu testler sonucunda MSH6 geni hastamızda ve annesinde homozigot mutant, babasında heterozigot mutant, olarak saptandı. TP53 gen mutasyonu hastamızda negatif bulundu.

Bu testler sonucunda hastamızda CMMRD sendromu olduğu saptandı.

Sonuç: Günümüze kadar CMMRD sendromunda lenfoma grubunda sadece non-Hodgkin lenfoma olguları bildirilmiş olup, bildirilmiş Hodgkin lenfoma olguları yoktur. Olgumuz ve annesi CMMRD sendromlu ilk Hodgkin lenfoma olgularıdır. Ailesinde kanser hastası olan Hodgkin lenfomalı hastalarda tedaviye yanıtızlık ve/veya nüks mevcut ise CMMRD sendromu açısından genetik inceleme yapılmalı ve tedavi, surveians buna göre planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: lymphoma, genes, dna damage

■ Kaynaklar

1. Peltomaki, P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. J. Clin. Oncol. 2003 Mar 15;21(6):1174-9.
2. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF, Caron O, Colas C, Entz-Werle N, et al. EU-consortium care for CMMRD (C4CMMRD). Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: Suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). J. Med. Genet. 2014, 51, 355-365.
3. Wimmer K, Kratz, CP. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. Haematologica. 2010 May;95(5):699-701.
4. Bodo S, Colas C, Buhard O, Collura A, Tinat J, Lavoine N, et al. Diagnosis of Constitutional Mismatch Repair-Deficiency Syndrome Based on Microsatellite Instability and Lymphocyte Tolerance to Methylating Agents. Gastroenterology. 2015; 149:1017-29.e3.
5. Gorovoy IR, de Alba Campomanes A. A potential life-saving diagnosis-recognizing Turcot syndrome. J AAPOS. 2014; 18:186-188.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-31

Referans Numarası: 151

KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI İLE İLGİLİ RANDOMİZE ÇALIŞMALARIN ANALİZİMahmut Yeral¹, Can Boğa¹¹Başkent Üniversitesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi, adana

Kronik graft versus host hastalığı (cGVHD), hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonrası organ hasarına neden olarak alıcının yaşam kalitesini etkileyen önemli bir transplant komplikasyonudur. Hastalığın tedavisi için bugüne kadar yapılmış prospektif kontrollü çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada güncel literatür verilerini değerlendirerek pratik bir iş akışı oluşturmaya çalıştık.

Pubmed/ MEDLINE ve COCHRANE veri tabanı, ilgili konularda yayınlanmış tüm çalışmaları belirlemek için Eylül 2021'de tarandı.

Bireysel çalışmalarda bias hatası riski, randomize klinik çalışmalar için Cochrane Risk of Bias değerlendirme aracı kullanılarak değerlendirildi.

Allojenik HSCT uygulanan erişkinlerde cGVHD yönetimini araştıran, 2000 yılından sonra yayınlanan randomize klinik çalışmalar, prospektif gözlem- sel çalışmalar dahil edilmeye uygun kabul edildi.

Mevcut analize yedi randomize klinik çalışma dahil edilmiştir (Tablo 1). RKÇ'ler için Cochrane el kitabında (sürüm 5.1.0) belirtilen kriterlere göre düşük yanlılık riski, belirsiz risk (yanlılık potansiyeline ilişkin bilgi eksikliği veya belirsizlik) veya yüksek yanlılık riski olarak derecelendirildi. Kalite değerlendirmesi Tablo 2'de açıklanmıştır.

cGVHD tedavisine yönelik klinik çalışmalar sınırlı olduğundan, hastalığın patogenetik özellikleri ve hastaların klinik durumu dikkate alınarak kişiye özel bir tedavi planı yapılması akılcı bir tedavi yaklaşımıdır. Yeterli bir immün tolerans geliştirmek için, donör kaynaklı efektör T hücrelerinin yanı sıra B lenfositlerini hedef alan tedavi alternatifleri düşünülmelidir. Proinflamatuvar sitokinler de baskılanmalıdır. Kandaki Treg hücrelerinin kütlelerinin artırılması, cGVHD'nin kontrolü için en önemli öncelik olmalıdır. Aslında cGVHD profilaksisinin temel mantığı, Treg hücrelerini artırarak immün tolerans geliştirmektir.

Bu çalışmada kanıt değeri olan çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir. Bu durumda mevcut ilaçların rasyonel olarak değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Yeni ve daha verimli bir algoritma geliştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik graft versus host hastalığı ; randomize çalışma; tedavi

Baseline characteristics of randomised trials

Characteristics	Zeiser 2021	Arai 2016	Koc 2002	Chen 2019	Curtis 2021	Carpenter 2018	Flowers 2008
Prior IS drug for cGVHD	Glucocorticoids or glucocorticoids plus 1 IS drug or ruxolitinib	Glucocorticoids	None	Unclear	Any IS drug and/or ECP	Glucocorticoids or glucocorticoids plus non-sirolimus IS	Corticosteroid, MMF, FK-506, cyclosporine A
Center	Multicenter, International (Germany)	Multicenter, national (United States)	Single center (Fred Hutchinson)	Multicenter, national (China)	Multicenter, national (United States)	Multicenter, national (United States)	Multicenter, International
Study duration	2017-2019	2011-2014	1985-1992	2014-2017	2013-2016		2002-2005
No. of patients	319	30 vs 31	287	81 (49 vs 32)	34	72 vs 66	48 vs 47
Primary outcome	OR, FFS	SCR	TRM	RR, DP	OR	OR, CR, PR	TSS
Secondary outcome	BOR, DR, OS, QOL, change in glucocorticoid dose	TF, change in glucocorticoid dose, PRO, Skin biopsy, B cell profiles	Time-to-event, DIS, RM	TEFEV1 decline, LFS, OS, infections, AE	TD, median daily dose of pomalidomide	FFS, OS, QOL, AE	change in glucocorticoid dose
Median follow-up, mo	14.3	6	60	19.8 vs NA	24	6	
Treatment arms	Ruxolitinib vs BAC	Imatinib vs rituximab	Cyclosporine plus prednisone vs prednisone	MSC plus prednisone plus azithro vs prednisone plus azithro	Pomalidomide 0.5 vs pomalidomide 2 mg	Prednisone/sirolimus vs prednisone/sirolimus/CNI	ECP/CTA vs CTA
Disease type	NA	NA	NA	AML, ALL	Myeloid, lymphoid malignancy	AL, CL, MDS, lymphoma	AML, ALL, KML, NHL
Transplant type	Related, unrelated	Related, unrelated	MRD, MUD, MMRD, MMUD	MRD, MUD, MMRD, MMUD	Related, unrelated	Related, unrelated	Related, unrelated
Cell source	NA	PBSC, BM	NA	PBSC, PBSC/BM	PBSC, BM, UCB	PBSC, BM, UCB	PBSC, BM
Median age (range), y	49 (13-73) vs 50 (12-76)	56 (19-72) vs 56 (21-78)	30 (2-56) vs 31 (0.9-57)	32 (18-59) vs 25 (18-52)	47 (20-73) vs 52 (21-68)	50 (5-67) vs 55 (2-64)	41(16-67) vs 43 (13-67)
Male sex, no (%)	66 vs 56	56 vs 51	65 vs 53	55 vs 59	65	67 vs 50	63 vs 55

Risk of bias in the included studies by Zeiser et al. Arai et al. Koc et al. Chen et al., Curtis et al., Carpenter et al. and Flowers et al.

Randomized trials	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Zeiser 2021	+	-	-	+	+	?	+
Arai 2016	+	+	-	+	+	+	+
Koc 2002	?	?	-	?	?	+	?
Chen 2019	-	?	-	?	+	+	+
Curtis 2021	+	?	-	?	?	?	+
Carpenter 2021	?	-	-	?	?	+	?
Flowers 2008	+	+	?	+	?	?	+

■ Akut Lösemi

P-32 Referans Numarası: 152

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI NÜKS HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA İKİNCİ ALLOJENİK NAKİL SONUÇLARI

Ayla Gökmen¹, Uğur Şahin², Ender Soydan³, Zafer Gökçöz⁴, Mevlüde Kurdal Okcu², Ülkü Özcan¹, Önder Arslan⁵, Muhit Özcan⁵

¹Medicana Bursa Hastanesi

²Medicana International Ankara Hastanesi

³Güven Hastanesi

⁴Lösante Çocuk Ve Erişkin Hastanesi

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Hematolojik malignitelerde allojenik kök hücre nakli (KHN) sonrası relaps, hastalığın tipi ve transplantasyon öncesi hastalık durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte en sık görülen ve en önemli tedavi başarısızlığı nedenidir. Allojenik KHN sonrası relapslarda son yıllardaki gelişmelere rağmen prognoz halen kötü olup standart ve optimal bir tedavi seçeneği yoktur.

Hastalar ve Method: Nisan 2015 ve Ekim 2021 arasında allojenik nakil sonrası nüks etmiş ve ikinci kez allojenik KHN yapılan 33 hematolojik maligniteli hasta (AML: 20, ALL: 9, MDS: 1, KML: 2, myelofibrozis: 1) retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların median yaşı 32 (20 -66), kadın/erkek oranı 13/20 dir. Nakil öncesi 14 hasta (42.4%) morfolojik tam remisyonda iken 19 hasta (57.6%) aktif hastalık durumunda nakile alınmıştır. İlk remisyona süresi 20 hastada (60.6%) 1 yıldan kısa (erken nüks), 13 hastada (39.4%) 1 yıldan uzundur. (geç nüks). Oniki hastada (36.4%) aile içi, 16 hastada (48.5%) akraba dışı, 5 hastada (15.2%) haploidentik vericiden nakil yapılmıştır. Aynı verici 11 (33.3%) hastada kullanılırken, 22 hastada (66.7%) hastada farklı bir verici kullanılmıştır. Myeloablative hazırlık tedavisi 17 hastada (51.5%), indirgenmiş yoğunluklu hazırlık tedavileri ise 16 hastada (48.5%) uygulanmıştır. Yüz gün tedavi ilişkili mortalite (TRM) 27.2 %, 1 yıl toplam

sağkalım 30% saptanmıştır. İkinci nakilde farklı verici kullanılması sağkalımı etkilememiştir.

Tartışma ve sonuç: Allojenik kök hücre nakli sonrası nüks hastalarda tedavi önemli bir problemdir. İkinci kök hücre nakli ile kabul edilebilir TRM sağlanabilmekte ve çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunu erken nükseden ve nakil öncesi aktif hastalığı bulunan hastaların oluşturmalarına rağmen, hastaların bir kısmında uzun süreli sağkalım elde edilebilmektedir.

Anahtar kelimeler: allojenik kök hücre nakli, nüks, ikinci nakil

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

P-33 Referans Numarası: 153

KÖK HÜCRE DONDURULMA AŞAMASINDA KULLANILAN 2 YÖNTEMİN YAN ETKİ PROFİLİNİN İNCELENMESİ

Kemal Aygün¹, Özgür Mehtap¹, Merve Gökçen Polat¹, Emel Merve Yenihayat¹, Hayrunnisa Albayrak¹, Haşim Atakan Erol¹, Ayfer Gedük¹, Pınar Tarkun¹, Abdullah Hachaneioğlu¹

¹Kocaeli Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

Giriş: Otolog kök hücre nakli işlem basamakları; mobilizasyon rejimi uygulaması, kök hücre aferezi, kriyoprezervasyon, yüksek doz kemoterapi uygulaması ve kök hücre infüzyonundan oluşmaktadır. Kriyoprezervasyon işlem basamağında, hematopoietik kök hücrelerin likit ya da buhar azot tanklarında donmadan zarar görmesini engellemek amacıyla genellikle %10 ya da %5 konsantrasyonlarında dimetil sülfoksit (DMSO) kullanılır. (1). Dimetil sülfoksit kullanımı birçok yan etkiye neden olmaktadır. Bu yan etkiler sıklıkla gastrointestinal sistem ve kardiyolojik sistemle ilişkilidir. Hipertansiyon, hipotansiyon ve bradikardi daha sık görülen kardiyolojik yan etkilerdir. Daha az görülen yan etkiler ise; elektrokardiyografik anormallikler, pulmoner ödem ve kardiyak arresttir.

Gastrointestinal sistemle ilişkili yan etkiler; bulantı-kusma, abdominal kramp ve diyare vb. dir. DMSO'nun bulantı-kusma oluşturma fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, kan dolaşımına katıldığı anda kemoreseptör trigger zone yoluyla kusma merkezini uyardığı düşünülmektedir(2). Ayrıca DMSO'nun oluşturduğu kokunun bulantı-kusma oluşumunda önemli etkisinden söz edilmektedir(3). Anafilaksi, böbrek yetmezliği, nöbetler, akut hepatotoksisite ve hemoliz çok daha nadir görülen diğer yan etkilerdir(4-6)

Kök hücre infüzyonu sırasında hastalar olası yan etki veya komplikasyonlar açısından yakın takip edilmektedir. Biz çalışmamızda 2 farklı konsantrasyonda hazırlanan solüsyon ile saklanan kök hücre ürünlerinin infüzyonu sırasında oluşan yan etkileri kıyaslamak istedik.

Yöntem: %20 RPMI+%10 DMSO veya %6 HES+ %5 DMSO olmak üzere iki farklı yöntemle hazırlanan ürünler hastalara verilerek yan etkiler kayıt edilerek incelendi.

Sonuç: Toplam 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %53'ünün kök hücre toplama işlemi %20 RPMI+%10 DMSO yöntemi ile %47 si ise %6 HES+ %5 DMSO yöntemi ile olmuştur. hastaların %41 i kadın %59 u erkek idi. Hastaların % 65'i multiple myelom, %9 'u Hodgkin Lenfoma, %26'sı ise Non-Hodgkin Lenfoma oluşmaktaydı.

Hastaların %48 inde yan etki görüldü. Bu yan etkilerden en sık görüleni %29 (29 kişi) ile hipertansiyon idi . Hastaların %6 sında(6 kişide) bulantı kusma görüldü. 1 kişide ise (%1) bilinç kaybı oluştu.

Yan etki görülen hastaların %75'i (36) %20 RPMI+%10 DMSO yöntemi kullanılanlarda, %25'i (12) ise %6 HES+ %5 DMSO yöntemi kullanılan hastalarda de olarak görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,001) Lökosit veya trombosit engraftmanı arasında fark saptanmadı.

% 6 HES+ %5 DMSO yöntemi etkinlik açısından eşit etkinlikte olmakla beraber, yan etki açısından daha az yan etki tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu yöntemle toplanması daha uygundur.

Anahtar kelimeler: DMSO, kök hücre, otolog nakil

Kaynaklar

- Elif Sözeri Öztürk, Sevinç Kutlutürkan Non-pharmacological applications in the management of nausea and vomiting during autologous stem cell infusion Cukurova Med J 2018;43 (4) :1068- 1070 DOI : 10.17826/cumj.3g.4297
- Gonella S, Berchiolla P, Bruno B, Di Giulio P. Are orange lollies effective in preventing nausea and vomiting related to dimethyl sulfoxide? a multicenter randomized trial. Support Care Cancer. 2014;22:2417 -24.
- Eisenberg S, Wickline M, Linenberger M, Gooley T, Holmberg L. Prevention of dimethylsulfoxide related nausea and vomiting by prophylactic administration of ondansetron for patients receiving autologous cryopreserved peripheral blood stem cells. Oncol Nurs Forum. 2013;40:285-92
- Berz D, Colvin G. Cryopreservation of hematopoietic and non-hematopoietic stem cells - a review for the clinician. In New Advances in Stem Cell Transplantation (Ed. T Demirer):231- 66. Rijeka, Croatia, InTech, 2012.
- Horacek JM, Jebavy L, Jakl M, Zak P, Mericka P, Maly J. Cardiovascular changes associated with infusion of hematopoietic cell grafts in onco hematological patients - impact of cryopreservation with dimethyl sulfoxide. Exp Oncol . 2009 ;31 :121 -2.
- Shu Z, Heimfeld S, Gao D. Hematopoietic SCT with cryopreserved grafts: adverse reactions after transplantation and cryoprotectant removal before infusion. Bone Marrow Transplant. 2014;49:469-76

■ Akut Lösemi

P-34

Referans Numarası: 154

RELAPS REFRAKTER AKUT LENFOLASTİK LÖSEMI HASTASINDA BLINATUMOMAB SONRASI ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Ferda Can¹, Beytullah Altınkaynak¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş², Gülsüm Özet³¹Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi

Blinatumomab; CD19 ve CD3'e bağlanarak, yüzeyinde CD19 bulunan B lenfoblastları T-hücrelere tanıtarak T hücrenin hedefi haline gelmesini sağlayan bir bispesifik monoklonal antikordur. Ülkemizde relaps/refrakter CD19 pozitifliği gösterilmiş Philadelphia kromozomu negatif prekürsör B hücreli Akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgularında kullanılabilmektedir.

Kurtarma tedavisi sonrası nüks gelişen bir kür blinatumomab tedavisi sonrası minimal kalıntı hastalık (MKH) negatif tam yanıt ile allojeneik kök hücre nakli yapılan vakamızı sunduk.

23 yaş erkek hasta temmuz 2020'de Pre-B ALL tanısı konuldu. Tanı lökosit sayısı 116 x 10⁹/L olan hastanın ALL genetik testleri negatif olan hastaya Linker kemoterapisi başlandı. İndüksiyon sonrası morfolojik tam yanıt olan hastanın akım sitometrik olarak bakılan MKH 53 /10 000 olarak tespit edildi. MKH pozitifliği ve yüksek riskli olması, hastanın yabancı uyruklu olması ve kardeş donör adaylarının HLA için test edilemeyeceği öğrenilmesi üzerine hastaya Türkök donör taraması yapıldı. HLA 10/10 uyumlu donör tespit edildi. Donör işlemleri devam ederken kemoterapisine devam edilen hastanın nakil hazırlığı sırasında kol ve sırtında makülopapüler döküntü nedeniyle yapılan cilt biyopsisi sonucu minimal perivasküler kronik inflamasyon olarak raporlandı. Aynı zamanda periferik yaymada atipik hücre olmayan hastanın yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisinde % 40 blast tespit edildi. Hastaya FLAG kurtarma tedavisi verildi. Sonrasında yapılan kemik iliği değerlendirmesinde %10-15 blast izlendi. Hastaya, donör kök hücresi de temin edilmiş olması üzerine blinatumomab monoterapisi verildi. Tedavi sırasında komplikasyon izlenmedi. 1 kür bitiminde yapılan kemik iliği aspirasyonda blast oranı %5 altında, MKH < 1/10 000 olarak tespit edildi. Hastaya HLA 10/10 uyumlu donörden fludarabine+total vücut ışınlaması+anti timosit globulin ile hazırlama rejimi sonrasında allojeneik kök hücre nakli yapıldı. Greft versus hastalığı (GVHH) profilaksisi olarak posttransplant siklofosfamid ve siklosporin verildi. +13. günde trombosit, + 16. günde nötrofil engraftmanı oldu. Hastanın takibinde nakil sonrası 32. Günde biyopsi ile doğrulan Glusberg grade 2 akut cilt GVHH gelişti. Hastaya 0,5 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi başlandı. Cilt lezyonları hızla geriledi. 1. Ay kimerizmi %100 tespit edilen hasta halen tam hematolojik yanıtta izlenmektedir.

ALL tedavisinde son yıllarda giderek artan sayıda yeni tedavi ajanları geliştirilmektedir. Bu ajanların en önemlilerinden bir tanesi olan blinatumomab

relaps refrakter olgularda kür amacıyla hedeflenen transplantasyon tedavisine basamak olarak kullanılan bir ajandır. Sitokin salınım sendromu, tümör lizis, nörotoksisite, karaciğer enzimlerinde yükselme gibi yan etkileri nedeniyle yakın takip gerektiren bir ajan olan blinatumomab relaps/refrakter B-ALL vakalarda kurtarma tedavisine göre yaklaşık 2 kat tam yanıt sağlayarak hem allojeneik kök hücre nakli olasılığını arttırmakta hem de toplam sağkalımı uzatabilmektedir. Çalışmalarda ortalama 2 kür blinatumomab verilmiş olup nakile köprü olarak kullanılması durumunda ideal kür sayısı için bir görüş birliği yoktur. Vakamızda 1 kurtarma tedavisi sonrası tam yanıt elde edemediğimiz hastamıza 1 kür blinatumomab sonrası MKH negatif tam yanıt ile AKHN yaptık.

Anahtar kelimeler: Blinatumomab, relaps akut lenfoblastik lösemi, allojeneik kök hücre nakli

Kaynaklar

- Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Brüggemann M, Klapper W, Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2017 Mar 2;376(9):836-847.
- Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, Raetz EA, Zugmaier G, Sharon E, Bernhardt MB, Terezakis SA, Gore L, Whitlock JA, Pulsipher MA, Hunger SP, Loh ML. Effect of Postinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Mar 2;325(9):833-842.
- ökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, Diedrich H, Topp MS, Brüggemann M, Horst HA, Havelange V, Stieglmaier J, Wessels H, Haddad V, Benjamin JE, Zugmaier G, Nagorsen D, Bargou RC. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2018 Apr 5;131(14):1522-1531.

■ Deneysel Kök Hücre Nakli

P-35

Referans Numarası: 155

KNL TEDAVİSİNDE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN ÖNEMİ; 2 OLGU SUNUMU

Osman Kara¹¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medical Park Göztepe Uygulama Hastanesi-İstanbul

İlk olarak 1920'lerde Tuohy tarafından tanımlanan Kronik Nötrofilik Lösemi (KNL), BCR-ABL1 gen mutasyonunun negatif olduğu ve kan dolaşımında kalıcı nötrofilik proliferasyon ve granülositik hiperplazi ile karakterize, çok nadir görülen bir miyeloproliferatif neoplazidir (MPN). Gerçek insidans bilinmemektedir, ortalama tanı yaşı genellikle 67'dir.

CNL tanı kriterleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

CSF3R T618I mutasyonu olan KNL olgularında prognoz kötü iken, diğer CSF3R mutasyonlarının varlığında prognoz orta düzeydedir. Genel sağkalım 21-30 aydır ve 5 yıllık sağkalım oranları %28 civarındadır. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT) dışında hiçbir tedavi modalitesi sağkalım avantajı sağlamasa da, kabul edilmiş bir 'tedavi standardı' i yoktur. İlk kez 1996 yılında Hasle ve arkadaşları tarafından iki KNL vakasına HSCT uygulanmış ve uzun süreli remisyon sağlanmıştır. Blastik fazda KNL olgularında yapılan HSCT işleminde kötü sonuçlar alınırken, kronik fazda yapılırsa tatmin edici sonuçlar alınabilmektedir. HSCT sonrası 1 yıllık medyan sağkalım %40 olarak bildirilmiştir.

Olgu 1: 30 yaşında kadın hasta 2016 yılında rutin check-up sırasında fark edilen lökositoz nedeniyle hematoloji polikliniğine refere edilmiş. Asemptomatik hastada saptanan tek klinik bulgu splenomegali idi (longitudinal uzunluğu 19 cm). Hastanın laboratuvar bulguları Tablo-2'de verilmiştir. t(9;22) mutasyonu FISH yöntemi ile tespit edilmedi. JAK2 V617F, CALR ve MPL mutasyonları da gözlenmedi. Periferik yaymada matür nötrofillerden oluşan lökositoz görülürken, blast morfolojisinde hücre bulunmadı. Kemik iliği biyopsisinde hiperselülerite (>%95 selülerite), M/E oranı 15:1, miyeloblast <%5 ve hafif retikülün fibrozis izlendi. Yeni nesil dizileme analizi ile tüm genom dizilimi yapıldı, pThr618Ile CSF3R gen mutasyonu tespit edildi. Hastaya KNL tanısı konuldu. Yaklaşık 14 ay hidrok-siüre kullanan hastada klinik ve laboratuvar olarak herhangi bir iyileşme

Sonuç: ABO major uyumsuzluğu olan 39 AKHN işlemi saptandı, yedisinde çift yönlü uyumsuzluk mevcuttu. Demografik ve diğer veriler Tablo 1 de görülmektedir. Minör uyumsuz ve toplam nakillere göre tüm parametrelerde farklılık görülmedi. Majör ABO uyumsuz grupta sağkalım verisi historik veri ve diğer nakillerden farklı bulunmadı. Az sayıda olması sebebiyle, müdahenin katkısı hakkında yorum yapılamadı. Saf eritroid aplazi gelişen iki vakada alıcılar O pozitif, vericiler A pozitif ve anti-A titreleri yüksekti; birisinde alıcıya plazmaferез yapıldı, diğerinde ise yapılmadı. Geç hemolitik reaksiyonların takibinde ve subgroup uyumlu transfüzyonda eksiklikler olduğu görüldü.

Tartışma: Çevresel kan kaynaklı ve düşük hematokritli ürünlerde, müdahesiz ABO major uyumsuz AlloKHN'de normale yakın bir seyir beklenmektedir. Bu çalışmada buna paralel şekilde engraftman-kimerizm problemi, eritrosit transfüzyon ihtiyacı ve nakile bağlı komplikasyon veya ölüm oranlarında artış saptanmamıştır. Kan grubu değişimi zamanı üzerine net yorum yapılamamıştır. Az sayı sebebiyle kemik iliği kaynaklı ürünler için ek yorum yapılamamış olmakla beraber, nakil seyrinde özel sorun bildirilmemiştir. Saf eritroid aplazi literatürle uyumlu olarak yüksek anti-A titrelili, verici A (+), alıcı O(+) ve kardeş verici durumlarında görülmüştür, farklı olarak myeloablatif nakilde meydana gelmiştir. Azaltılmış yoğunluklu nakilde sık gözükken gecikmiş hemolitik reaksiyon, veri eksikliği sebebiyle net değerlendirilememiş olup, belirgin hemoglobin düşüşü olmaması sebebiyle anlamlı olmadığı düşünülmüştür. Öte yandan GvHH profilaksisinde mikofenolat yerine metotreksat tercih edilmiş olmasının katkısı olabileceği düşünülmüştür. Literatürde de benzer şekilde belirtildiği üzere, birincil ve ikincil graft yetersizlikleri ve graft disfonksiyonu üzerine heterojen ve az hastadan oluşan bir grupta çıkarım yapmak mümkün olmamıştır. Bazı yayınlarda bildirilmiş olmakla birlikte GvHH oranlarında artış mevcut değildir. Mevcut bulgularla, majör ABO uyumsuzluğunda, doğru transfüzyon protokolü veya yakın takip ile özellikle çevresel kan kullanıldığında, müdahale yapılmaksızın komplikasyonsuz AKHN mümkün gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: allojenik kök hücre nakli, kan grubu uyumsuzluğu

Kaynaklar

Worel N. ABO-Mismatched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transfus Med Hemother. 2016 Jan;43(1):3-12. doi: 10.1159/000441507. Epub 2015 Oct 29. PMID: 27022317; PMCID: PMC4797460.

Allojenik kök hücre nakli yapılan major kan grubu uyumsuzluğu bulunan hastaların incelenmesi

Plasete engraftmanı	Ortalama(SD) Aralık	21.5(9.65) 9-36	18.9(9.79) 9-52	19.53 (9.6) 9-52
Kan grubu değişimi (gün)	Ortalama(SD) Aralık	284(275) 27-822	219(350) 29-1151	235(330) 27-1151
Graft yetmezliği	Yok Primer Sekonder	5 (%71) 0 2 (%29)	23 (%85) 3 (%11) 1 (%4)	28 (%82) 3 (%9) 3 (%9)
GVHH profilaksisi	Siklosporin, mtx Diğerleri	6 (%86) 1 (%14)	27 (%100) 0	33 (%97) 1 (%3)
ATG	Yok Var	4 (%57) 3 (%43)	6 (%22) 21 (%78)	10 (%29) 24 (%71)
GVHH	Yok Var	5 (%71) 2 (%29)	18 (%67) 9 (%33)	23 (%68) 11 (%32)
Kimerizm	Alıcı Karışık Donör Bilinmiyor	0 0 7 (%100) 0	1 (%4) 3 (%11) 22 (%81) 1 (%4)	1 (%3) 3 (%9) 29 (%85) 1 (%3)
Nüks	Yok Var	3 (%43) 4 (%57)	21 (%78) 6 (%22)	24 (%70) 10 (%29)
Ölüm	Yok Var	4 (%57) 3 (%43)	19 (%70) 8 (%30)	23 (%68) 11 (%32)
Ölüm sebebi	Nakile bağlı Hastalığa bağlı			3 (%28) 8 (%72)
Ölüme kadar geçen süre	Ortalama(SD) Aralık	686 (367) 435-1109	364 (394) 29-1022	452 (398) 29-1109

Allojenik kök hücre nakli yapılan major kan grubu uyumsuzluğu bulunan hastaların incelenmesi

Değişkenler	Kategori	Çift yönlü uyumsuzluk (n=7)	Majör uyumsuzluk (n=27)	Toplam (n=34)
Yaş	Ortalama(SD) Aralık	31 (8) 22-45	41 (15) 18-67	39 (15) 18-67
Cinsiyet	Kadın Erkek	3 (%43) 4 (%57)	11 (%40) 16 (%60)	14 (%41) 20 (%59)
Hazırlık rejimi	Myeloablatif Yoğunluğu azaltılmış	3 (%40) 4 (%60)	12 (%44) 15 (%56)	15 (%44) 19 (%56)
HLA uyumu	Tam uyumlu Tam uyumlu değil	5 (%71) 2 (%29)	24 (%88) 3 (%12)	29 (%85) 5 (%15)
Transplantasyon tarihi	2013-2016 2016-2019 2019-2022	0 4 (%57) 3 (%43)	13 (%48) 6 (%22) 8 (%30)	13 (%38) 10 (%29) 11 (%32)
CD3+ hücre, 10 ⁶ /kg	Ortalama Aralık	2.09 (1.08) 0.5-3.65	2.39 (0.87) 0.5-4.13	2.33 (0.9) 0.5-4.13
CD34+ hücre, 10 ⁶ /kg	Ortalama Aralık	3.84 (1.75) 2.27-6.85	5.77 (2.55) 1.92-11.38	5.37 (2.51) 1.92-11.38
Hastalık tipi	AML ALL MDS NHL HL Aplastik Anemi KML MM	4 (%58) 1 (%14) 1 (%14) 1 (%14) 1 (%14) 1 (%14)	13 (%48) 2 (%7) 2 (%7) 3 (%11) 3 (%11) 3 (%11) 1 (%4)	17 (%50) 2 (%6) 2 (%6) 4 (%12) 4 (%12) 3 (%9) 1 (%3) 1 (%3)
Donör tipi	Unrelated Related	3 (%43) 4 (%57)	4 (%15) 23 (%85)	7 (%20) 27 (%80)
Müdahale		0	6 (%22)	6 (%18)
Nötrofil engraftmanı	Ortalama(SD) Aralık	18.8 (6.46) 11-31	20.1 (5.6) 13-39	19.87 (5.72) 11-39

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-37

Referans Numarası: 159

ABO UYUMSUZ HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİL SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Sıdıka Gülkan Özkan^{1,3}, Alphan Şekuri², Şenay Açık², Sinem Özdemir Serin³, Hasan Atilla Özkan^{1,3}

¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

²Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı

³Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Erişkin Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi

Giriş: Allogeneik kök hücre naklinde engraftman, klinik sonuçlar ve graft versus host hastalığı/graft versus lösemi etkisinin dengesinde human leukocyte antigens (HLA) uyumu kritik öneme sahiptir. Kan grup uyumu ise HLA uyumu kadar kritik öneme sahip olmasa da akut hemolize, gecikmiş eritrosit engraftmanına, pure red cell aplaziye (PRA), gecikmiş granulosit ve trombosit engraftmanına, yolcu lenfosit sendromu ilişkili gecikmiş hemolize sebep olabilmektedir. Bu nedenle nakil süreci öncesinde gerekli analizler yapılarak olası komplikasyonların önlenmesi hedeflenmelidir. Literatürde kan grubu uyumsuzluğunun hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonuçlarına etkisi olmadığını gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Ken azalmış sağkalımla ilişkili olduğunu gösteren kısıtlı sayıda çalışma da mevcuttur. Bu çalışmada merkezimizde yapılan kan grubu uyumsuz HKHN sonuçları özetlenecektir.

Metot: Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Erişkin kemik iliği nakil ünitesinde Allogeneik kök hücre nakli yapılan toplam 61 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Majör ve iki yönlü uyumsuz nakiller ayrılarak analizleri yapıldı.

Bulgular: Toplam 60 hastaya (28 erkek, 32 kadın) allogeneik kök hücre nakli yapılmıştı ve bunların %11,6'sında (n=7) iki yönlü, %21,6'sında (n=13) majör ve %16,6'sında (n=10) minor ABO uyumsuz nakillerdi. Majör ve iki yönlü uyumsuz nakiller toplam 20 hastadan oluşmaktaydı ve bu hasta grubunun analizleri detaylandırıldı. Alıcılarda en sık tanı AML(%55) idi. Haploidentik nakil hastaların %45'inde, tam uyumlu akraba ve akraba dışı nakil %25'inde ve 9/10 HLA uyumlu nakil %30'unda tercih edilmişti. Erkek donörlerden daha fazla nakil yapılmıştı (%80). En sık FLU/BU2 rejimi (%25) tercih edilmişti. Bir hastada kemik iliği kaynaklı, diğer tüm hastalarda periferik kan kaynaklı kök hücre ile allogeneik kök hücre nakli yapılmıştı. Post transplant siklofosfamid ve siklosporin ile akraba verici

nakillerinde buna ek olarak iki ajana mikofenolat mofetil eklenmesi ile akraba dışı ve haploidentik vericilerden yapılmış kök hücre nakillerinde graft versus host hastalığı koruması yapılmıştı. Major ABO uyumsuz bir hastada plazmaferéz, bir üründe ise eritrosit depleksyonu ile hemoliz profilaksisi yapılmıştı. Dondurulmuş ürün 10 hastada (%59) kullanılmıştı. Major ve bidirectional nakillerde trombosit ve nötrofil engraftman süresi arasında fark yok iken iki yönlü uyumsuz nakillerin sağ kalımının daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0.022$). Pure red cell aplazi gelişme oranı %20 ($n=4$) tespit edildi ve tüm hastalarda major kan grubu uyumsuzluğu mevcuttu. Pure red cell aplazi gelişen hastaların bortezomib tedavisine yanıt oranı %100 tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda ABO uyumsuz HKHN'de iki yönlü uyumsuz nakil sonuçları literatürdeki birçok çalışmanın aksine azalmış sağkalımla ilişkili bulundu. Bunun yanında pure red cell aplazi gelişme oranı literatür ile uyumlu tespit edildi. Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle PRA için risk faktörlerinin analizi yapılamadı. Fakat bu çalışmanın sonucu bortezomibin PRA tedavisinde oldukça etkin bir tedavi olduğu destekledi.

Anahtar kelimeler: ABO uyumsuzluk, pure red cell aplazi

■ Hücre Terapisi / Hücre Tedavisi

P-38

Referans Numarası: 30

ALLOGENEİK NAKİL SONRASI GELİŞEN HEMOROJİK SİSTİTİN CD45RA DEPLETED MULTİPESİFİK T HÜCRE SİNFÜZYONU İLE TEDAVİSİ

Hakan Özdoğru¹, Cem Kis¹, Can Boğa¹, Mahmut Yeral¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Özet: BK virüs ilişkili hemorajik sistit (BKV-HC) hemopoetik kök hücre nakillerinde önemli komplikasyonlardan birisidir. Alternatif önerilerden yapılan nakillerdeki artışla birlikte prevalans giderek artmaktadır. Klinik bulgular BKV-HC tipik olarak ağrılı hematürü, üriner obstrüksiyon, üretrit, böbrek fonksiyonlarında bozulmadır. Etkili tedavi seçenekleri ise sınırlıdır.

Olgu Raporu: Yirmi yaşında erkek hasta, Pansitopeni, aplastik anemi tanısı ile merkezimize refere edildi. Fizik muayenede cilt ve konjunktivalar soluk, ağızda hemorajik büller, ciltte peteşi ve ekimozlar mevcuttu. Laboratuvar; Hb 10.06 gr/dL, BK:1550 $10^3/\mu\text{L}$, Nötrofil: 0.0973 $10^3/\mu\text{L}$, Trombosit: 4.82 $10^3/\mu\text{L}$ idi. Kemik iliği aspirasyonu hiposelüler, makrofaj artışı mevcuttu. Kemik iliği biyopsisinde %1-2 selülariteye sahip ilik dokusu olarak değerlendirildi. Parvovirüs B19 IgM pozitif geldi. DEP testi: negatif bulundu. Taramalarda yurt içi ve yurt dışında HLA uyumlu donör bulunamadı. Risk değerlendirilmesi yapılarak ilk sıra tedavi olarak 16.04.2021 tarihinde Revolute 150, Siklosporin, ATG (Horse) başlandı ve destek tedavilere devam edildi. Ancak immünoşüpresif tedaviye cevapsız olduğu değerlendirilerek 20.10.2020 tarihinde kardeşinden haplo allogeneik nakil yapıldı. Hazırlama rejimi Flu 150/ Bu 6,4/ ATG 20/Cy 29/ TBI 200 cGy (Cyc/MMF 2000 mg/Cy 100) verildi. Nakil sonrası 25. Günde sistit gelişti, Siprofloksasin başlandı, CMV PCR 49960674 kopya/ml tespit edildi, foskarnet ile tedavi edildi. İdrar BK: PCR 56499690674 kopya/ml, immünoşüpresif ilaçlar (MMF, steroid) azaltıldı. IVIG verildi. Leflunamid (Arava) başlandı, Serum BK: PCR 12422 (09.12.2020) olarak tespit edildi. Hastanın her iki böbrek ve üreter trasesi boyunca ağrı ve hassasiyeti gelişti. Sol üretere gelişen darlık nedeni ile DJ stend kondu Kreatinin değerinde yükselme tespit edildi. Serum BK PCR 417645 kopya /ml olarak belirlendi. Hastaya nakil sonrası 63. Günde (22.12.2021) LABCELL den temin edilen HLA-A02 uyumlu CD45RA depleted multispesifik T cell (41.6 milyon hücre) infüze edildi. İnfüzyon ilişkili bir reaksiyon ve sonrasında GVHD gelişmedi. Takiplerde serum BK: PCR 30341/7656/2280/211 kopya/ml idi. 12.03.2021 tarihinde negatifleşmişti. Klinik bulgular hızla düzeldi. Graft kaybı olmadı. Hasta halen nakil sonrası 424. Günde remisyonunda izlenmektedir.

Tartışma: BKV'ye karşı güçlü klinik etkililik kanıtı olan spesifik bir antiviral ilaç yoktur. BKPyV'ye bağlı üreter darlığı, HCT alıcılarında nadiren bildirilmiştir [1,2]. Bir raporda, BKPyV enfeksiyonu olan bir HCT alıcısında hemorajik sistit ve ardından bilateral üreteral stenoz geliştiği bu da BKPyV'nin yükselen bir enfeksiyona neden olabileceğini düşündürmüştür [1]. BKPyV virüsü, nadiren biyopsi ile kanıtlanmış olan daha yüksek böbrek yetmezliği riski ile ilişkilendirilmiştir [3].

BK viremisinin tedavisinde en önemli yaklaşım, akut rejeksiyon riskini artırabilen ve GVHD'yi şiddetlendirebilen immünoşüpresyon rejiminin kademeli olarak azaltılmasıdır. Virüs spesifik T Hücre tedavisi deneysel bir tedavidir. Nitekim hastamızda konservatif tedbirle (hidrasyon , mesane irrigasyonu, trombosit desteği, v.b), fluoroquinolon ,IVIG,neflunamid, traneksamik asit, uygulanması ve immünoşüpresif ajanların mümkün olan şekilde azaltılmış olmasına rağmen BK PCR kopya sayısı şiddetli şekilde artmış , klinik ağırlaştırılmış, üretrit, üreter darlığı ve nefrit bulguları gelişmiştir.

Sonuç: Standart tedavilere cevap alınamayan, ağır hemorajik sistit yanı sıra BK ilişkili üretrit, üretral stenoz ve nefrit gelişen hastada adoptif tedavi olarak HLA-A02 uyumlu CD45RA depleted multispesifik T cell tedavisi etkin ve güvenli bir şekilde uygulanarak yüz güldürücü bir sonuç alınmıştır. Bu klinisyenler için zorluk oluşturan bu tedavide cesaret verici bir tedavi seçeneği olmuştur

Anahtar kelimeler: Cystitis, T-Cell Specificity, Adoptive Cellular Immunotherapy, Kaynaklar

1. Hwang YY, Sim J, Leung AY, Lie AK, Kwong YL. BK virus-associated bilateral ureteric stenosis after haematopoietic SCT: viral kinetics and successful treatment. Bone Marrow Transplant. 2013 May;48(5):745-6.
2. Khan H, Oberoi S, Mahvash A, Sharma M, Rondon G, Alousi A, Shpall EJ, Kontoyannis DP, Champlin RE, Ciurea SO. Reversible ureteral obstruction due to polyomavirus infection after percutaneous nephrostomy catheter placement. Biol Blood Marrow Transplant. 2011 Oct;17(10):1551-5.
3. O'Donnell PH, Swanson K, Josephson MA, Artz AS, Parsad SD, Ramaprasad C, Pursell K, Rich E, Stock W, van Besien K. BK virus infection is associated with hematuria and renal impairment in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Sep;15(9):1038-1048.e1

■ Aplastik Anemi

P-39

Referans Numarası: 74

ALLOGENEİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI AKUT MYELOİD LÖSEMİ GELİŞEN APLASTİK ANEMİ : OLGU SUNUMU

Vahap Okan¹, Derviş Murat Akkurd¹, Ali Tekbaş¹, Abdi İbrahim Halil Sönmez¹, Zeynep Kaçmaz¹, Handan Haydaroglu Şahin¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

Giriş: İmmünoşüpresif tedavinin aksine hematopoetik kök hücre nakli ile tedavi edilen hastalarda nadiren lösemi veya MDS gelişir (1). Ülkemizden bir çalışmada MDS, lösemi, PNH veya sekonder malignite gözlenmemiş(2) olup biz de aplastik anemi sonrası kardeşinden kemik iliği nakli olmuş ve yıllar sonra akut myeloid lösemi hastamızı sunarak literatüre katkı sunmak.

Olgu: İ.Ö. 25 yaşında erkek hasta , Kasım 2021'de halsizlik ile başvurdu. 2007'de aplastik anemi tanısı sonrası dış merkezde (Antalya Akdeniz Üniversitesi)'nde kardeşinden allogeneik kemik iliği nakli olma öyküsü varmış. Hastanın bakılan tetkiklerinde Beyaz küre sayısı: 11470 , nötrofil 2080 , monosit sayısı : 5400 , hemoglobin 15.1 , trombosit sayısı 52000 saptandı. Periferik yaymada şüpheli blastik hücreler de görüldüncelü hastaya kemik iliği incelemesi yapıldı. Yapılan kemik iliğinde flowsitometride %32 monoblast ve aspirasyonda %30 blast saptandı. Hastaya akut myeloid lösemi tanısı konuldu. Genetik sonuçlarında 46,XY der (21)add(21)(q22) saptandı. FLT3 D835 negatif saptandı. Orta sitogenetik risk(NCCN) kabul edildi.Standart 7+3 tedavisi başlandı. 7+3 tedavisi sonrasında yapılan kontrol kemik iliği incelemesinde %11 blast saptandı. Refrakter sekonder AML kabul edilip FLAG-eto tedavisi başlandı. Hastanın halen hematoloji servisimizde tedavisi devam etmektedir.

Sonuç: İmmünoşüpresif tedavinin aksine hematopoetik kök hücre nakli ile tedavi edilen hastalarda nadiren lösemi veya MDS gelişir (1). Ülkemizden bir çalışmada MDS, lösemi, PNH veya sekonder malignite gözlenmemiş(2) olup biz de aplastik anemi sonrası kardeşinden kemik iliği nakli olmuş ve yıllar sonra akut myeloid lösemi gelişmiş olan hastamızda 21.kromozom duplikasyonu/derivasyonu (der (21)add(21)(q22) saptadık. Bir çalışmada (3) bu kromozomal bozukluğun kötü prognostik faktör ile ilişkili olabileceği gösterilmiş. Bizim hastamızın kliniği de refrakter akut myeloid lösemi şeklinde olup yine bu kromozomal bozukluk ile ilişkili olabilir. Biz de olgumuzu sunarak literatüre katkı sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: akut myeloid lösemi , aplastik anemi

Kaynaklar

1. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: Bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica* 2014;99:1784-91.
2. Işık P, Özbek NY. Edinsel Aplastik Anemili Çocuklarda Allojenik Kök Hücre Nakli .*Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2019; 13(2): 57 - 62. Doi: 10.12956/tjpd.2017.328
3. Mikulasovich, Michael, et al. "Duplication and triplication of der (21) t (8; 21)(q22; q22) in acute myeloid leukemia." *Cancer genetics and cytogenetics* 188.2 (2009): 83-87.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-40

Referans Numarası: 163

BCG LENFADENİTLİ İKİ ÇOCUK HASTADA ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ

Davut Albayrak¹¹Medicalpark Samsun Hastanesi

BCG lenfadenit, aşı sonrası ve aşı etkeni ile gelişen yerel bir tüberküloz enfeksiyonudur. İmmün yetmezlik olan hastalarda, yayılma, deriye akıntı geliştirme ve sistemik tüberküloz geliştirme riskleri taşır. İmmün yetmezlikli olan kişilerde aşı sonrası BCG lenfadenit, ilaçla tedavinin başarısının azalması sebebiyle tedavisi zor bir enfeksiyon olarak karşımıza çıkar. Allojenik kemik iliği nakli öncesi ve sonrası BCG lenfadenit ile ilgili yeterli yayın yoktur. Cerrahi girişimle ilgili yayın daha azdır.

Biz allojenik kemik iliği nakli öncesi BCG lenfadenit geliştiren bir ve nakil sonrası lenfadenit gelişen bir BCG lenfadenit vakası sunuyoruz.

Hasta 1: İki aylık kız hasta Irak'ta, herediter hemofagositik lenfhistiositoz tanısı alan ve perfl1 mutasyonu bulunan hastaya, HLH 2004 protokolü başlanmış. Hasta remisyona girdikten sonra, kardeşinden allojenik kemik iliği nakli yapılmak üzere bize gönderildi. Siklosporin alıyordu. Hastanın koltuk altında lenfadeniti vardı. Hastaya INH+rifam+etambutol tedavisi başlandı. Tedavi altında hastanın lenfadenitinde büyüme oldu ve lenfadenitler cerrahi olarak çıkarıldı.TBC lenfadenit olarak raporlandı. Hastanın takibinde cerrahi bölgesinde yeni lenf bezeleri büyüdü ve süpürasyon eğilimi oldu. Yeni büyüyen lenfadenitler için ikinci kez cerrahi çıkarma yapıldı. Cilt kesisinde süpürasyon oldu. Amikasin eklendi. Tüberküloz tedavisine devam edildi. Sonraki dönemde BCG yerel enfeksiyonu geriledi. Hasta INH+rifam tedavisi altında allojenikkemik iliği nakline alındı. Şu anda üçüncü ayında siklosporin alıyor. TBC lenfadeniti tekrarlamadı.

Hasta 2: Kombine immün yetmezlik tanısı alan hastaya, kardeşten allojenik kemik iliği nakli yapıldı. Hastanın üçüncü haftada koltuk altında şişlik ve aşı yerinde abseleşme gözlemlendi. Hastaya INH+rifam+ETB başlandı. Hastanın lenf bezinde büyüme ve süpürasyon eğilimi oldu. Lenfadenitler cerrahi olarak çıkarıldı. Hastanın cerrahi çıkarma bölgesinde lokal enfeksiyon bulguları gelişti. Tedavisine devam edildi. Sonraki dönemde hastanın kalıntı küçük lenfadenitlerinde büyüme olmadı. Yerel endurasyon zamanla geriledi. Hastanın başlangıçta %99 olan kimerizmi 2. Ayda %60'a düştü. Siklosporini kesildi. 3. Ayda kimerizm %15'e düştü. Hasta INH+rifam tedavisine devam ediyor. Lokal endurasyonunda normale yaklaşan gerilemesi oldu.

Sonuç olarak, BCG lenfadenit allojenik kemik iliği nakli yapılması zorunlu hastada nakil öncesi gelişirse veya nakil öncesi aktif olmayan BCG aşısı nakil sonrası lenfadenit geliştirir INH+rifam +ETB +cerrahi lenfadenit çıkarma ile tedavi edilebilir.

Anahtar kelimeler: BCG lenfadenit, kemik iliği nakli

Kaynaklar

- 1-Tsilifis C, Schim van der Loeff I, Williams E, Owens S, Powell S, Gennery A, Slatter M. BCG lymphadenitis: a potential complication of immune reconstitution following haematopoietic stem cell transplant. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020 Dec 18;edpract-2020-320883. doi: 10.1136/archdischild-2020-320883. Epub ahead of print. PMID: 33355234.

■ Pediatrik Konular

P-41

Referans Numarası: 8

AİLESEL HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ TANISI İLE İZLENEN İKİ HASTADA HKHN SONRASI İZOLE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ RELAPSI

Eren Müngen¹, Barış Kuşkonmaz¹, Fatma Visal Okur¹, Ceren Günbey², Kader Karlı Oğuz³, Göknur Haliloğlu²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi Bilim Dalı²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Primer hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) çeşitli genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıkan, çok sayıda sistem veya organ tutulumu ile seyreden, heterojen klinik bulgulara sahip bir hastalıktır. Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) tek küratif tedavi şeklidir. Nakil sonrası relaps gözlemlense de izole santral sinir sistemi (SSS) relapsı oldukça nadir olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada HKHN sonrası izole SSS relapsı ortaya çıkan iki primer HLH hastası sunulmuştur.

Vaka 1: Griscelli sendromuna bağlı HLH geliştiren 5 yaşında kız hastaya primer HLA 5/6 uyumlu anneden HKHN yapılmıştır. Nakil sonrası +1 ayda %96 donör kimerizmi saptanmıştır. Hastanın izleminde uzun süreli miks kimerizmi takiben graft kaybı olmuş ve nakilden 11 yıl sonra el ve ayaklarda titreme ve yüzde sola seğirme şikayetleri gelişmiştir. Hastanın kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde; supratentoriyal kompartmandan çok sayıda kontrastlanan yüzeyel meningeal milimetrik lezyonlar, sol frontalde parankimal en büyüğü 1x0.45 cm fokal kontrast tutan odaklar saptanmış ve bulgular lenfhistiyositik infiltrasyon ile uyumlu bulunmuştur. Beyin omurilik sıvısı (BOS) mikroskopik incelemesinde çok sayıda mononükleer hücre görülmüş, BOS glukoz 60mg/dl, protein 36mg/dl bulunmuştur. HLH ile uyumlu olacak başka klinik ve laboratuvar bulgusu olmayan hasta izole SSS relapsı olarak değerlendirilerek HLH 2004 protokolü başlanmıştır. Tedavi sonrası hastanın klinik bulgularında iyileşme olmuş, kraniyal MRG'de lezyonların boyutlarının küçüldüğü, kontrast tutulumlarının silektiği görülmüştür. BOS mikroskopik incelemesinde hücre görülmemiş, BOS glukoz 59 mg/dl, protein 29 mg/dl olarak bulunmuştur. Hastaya HLH 10/10 uyumlu dayısından ikinci kez HKHN yapılmış, nakil özellikleri ve sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur. Hasta HKHN sonrası 2,5 yıldır tam donör kimerizmi ile semptomsuz olarak izlenmektedir.

Vaka 2: Altı aylıkken şikayetleri başlayan MUNC 13-4 homozigot mutasyona sahip ailesel HLH tanısı konulan hastaya bir yaşındayken HLA tam uyumlu kardeşinden HKHN yapılmıştır. Nakil özellikleri ve sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Kimerizm analizinde +1 ay %63, +3 ay %84, +5 ay %86 donör profili saptanmıştır. HKHN sonrası beşinci ayda emeklemesinde ani bozulma nedeniyle hastanemize getirilen hastanın kraniyal MRG incelemesinde bilateral serebral beyaz cevherde kontrast tutan heterojen, yamalı lezyonlar ve her iki serebellar hemisfer çevresinde yaygın leptomeningeal tutulum saptanmıştır. BOS mikroskopik incelemesinde 1-2 adet lenfomononükleer hücre, BOS glukoz 52 mg/dl protein 46 mg/dl olarak bulunmuştur. Alt ekstremitelerde parezi dışında bulgusu olmayan hasta izole SSS relapsı olarak değerlendirildi. Ailesi ikinci kez HKHN tedavisini kabul etmeyen hastanın, HKHN'den 8 ay sonra yapılan değerlendirmesinde klinik bulgularının stabil olduğu gözlemlendi.

Tartışma: HKHN sonrası uzun dönem izlenen 187 hastanın 20'sinde (%11) relaps saptanmıştır. Nakil sonrası izole SSS relapsı oldukça nadir olup, Lauder ve arkadaşlarının 94 hastayı içeren bir çalışmada, 3 hastada (%4) nakil sonrası izole SSS relapsı ve 4 hastada (%4) nakil öncesi devam etmekte olan SSS hastalığının nakilden sonra da devam ettiği bildirilmiştir. Nakil yapılan HLH vakalarında genel olarak bu hastalarda %20-30'un üzerinde donör kimerizminin hastalık tekrarını engellemek için yeterli olduğu düşünülmektedir. Sunduğumuz ikinci hastada, ilginç olarak %86 donör kimerizmi olmasına rağmen izole SSS relapsı olmuştur. Literatürde izole SSS relapsında HKHN konusunda farklı görüşler olmakla beraber, genellikle nakil yapıldığı görülmektedir. İlk hastamızda ikinci nakil ile hastalısız yaşam elde edilmiş, ikinci hastamız için de ikinci nakil planlanmıştır.

Anahtar kelimeler: HLH, HKHN, SSS relapsı

Kaynaklar

1. Janka GE, Arico M. Clinical features, diagnosis and therapy of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr. 2021;110(10):2723-2728.
2. Bergsten E, Horne A, Hed Myrberg I, et al. Stem cell transplantation for children with hemophagocytic lymphohistiocytosis: results from the HLH-2004 study. Blood Adv. 2020;4(15):3754-3766. doi:10.1182/bloodadvances.2020002101
3. Lounder DT, Khandelwal P, Chandra S, et al. Incidence and Outcomes of Central Nervous System Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Relapse after Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23(5):857-860.

Tablo 1. Hastaların nakil özellikleri ve sonuçları

	Vaka 1		Vaka 2
	1. nakil	2. nakil	
Tanı yaşı	2 yaş	2 yaş	6 ay
HKHN yaşı	5 yaş	16 yaş	1 yaş
Donör	HLA 5/6 uyumlu anne	HLA tam uyumlu dayı	HLA tam uyumlu kardeş
Hazırlık rejimi	Busulfan +siklofosfamid+ ATG	Busulfan+fludarabin+ ATG	Busulfan+fludarabin
GVHH profilaksisi	MTX	CsA+MTX	CsA+MTX
Kök hücre kaynağı	Kİ	Kİ	Kİ
Çekirdekli hücre sayısı (x108/kg) CD 34+ sayısı x106/kg)		2.8/2.3	4.6/11.8
Neutrophil engraftman günü	+14. gün	+15	+18
Trombosit engraftman günü	+24. Gün	+20	+23
Akut GVHH	-	-	-
Kronik GVHH	-	-	-
VOD	-	-	-
KİT sonrası SSS Relaps zamanı	+11 yıl	Remisyon (+2.5 yıl)	+5 ay
Sonuc	Hastalısız yaşam (+2.5) yıl	Hastalısız yaşam (+2.5) yıl	İkinci nakil planlandı, stabil nörolojik bulgular

Metot: Eylül 2018 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi Hastanesi Terapotik Aferez merkezinde allogeneik kök hücre nakli için gönüllü olan 383 akraba dışı donörün verileri retrospektif olarak analiz edildi. Merkezimizde kullanılan Spectra Optia cihazı için oluşturulan toplama verimliliği "collection efficiency2" (CE2) değeri CE2 = Toplanan CD34/işlem öncesi (preaferez) CD34/uL işlenen kan hacmi formülü ile hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 383 sağlıklı akraba dışı donör dahil edildi. Donörlerin 277'si (%72.3) erkekti. Aferez işleminde 49 donörde (%12.8) geçici diyaliz kateteri kullanılarak periferik kan kök hücre hasatı yapılmıştı. Bir gün aferez işlemi yapılan 349 donör (%91.1) ve 2 gün işlem yapılan 34 donör (%8.9) mevcuttu. Filgrastim 10 mcg/kg/gün 213 donörde (%57) günde bir kez ve aynı doz ikiye bölünmüş halde 161 donörde (%43) uygulanmıştı. Monosit/lenfosit oranı ve işlem süresi ile CD34 hücre sayısı/kg arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu, işlenen toplam kan hacmi ve aferez öncesi CD 34 hücre sayısı /uL ile CD34 hücre sayısı /kg arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi. CD34 hücre sayısı/kg'ın erkek donörde ($p<0.001$), GCSF günde bir kez uygulandığında ($p<0.001$) ve aferez işleminin 1 kez uygulanması halinde ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi. İşlem öncesi CD34 sayısı/uL, monosit/lenfosit oranı, mutlak mononükleer hücre sayısı, trombosit sayısı ile CE2 arasında anlamlı negatif bir korelasyon olduğu görüldü. Toplama verimliliği (CE2), GCSF'i günde bir kez uygulayan donörlerde anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi ($p<0.001$).

Hastaya verilen CD34 hücre sayısı /kg ile ilişkili faktörler incelendiğinde regresyon modeli oluşturuldu. Final modelin tahminlerdeki isabet derecesi (R-kare değeri) %40 tespit edildi. $(CD34+ \text{ hücre sayısı/kg} = 22,67 - 0.043 \times (\text{işlem süresi(dk)}) + 0.025 \times (\text{işleme alınan donörün işlem öncesi periferdeki CD34+ hücre sayısı/uL}) - 0.309 \times (\text{mutlak mononükleer hücre}) - 1.385 \times (\text{GCSF Uygulama}) - 0.01 \times (\text{PLT})$). Ayrıca merkezimizin CE2 ortanca ve ilk çeyrek değerleri kullanılarak hesaplanan formüllerin işlenen kan hacmi ile korelasyonu 0.707 ($P=0.001$) olarak hesaplandı ve istatistik olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Literatürde işlenecek kan hacmini veya hedeflenen CD34 hücre sayısı/kg tahmin etmek için oluşturulan birçok formül mevcuttur. Biz çalışmamızda merkezimiz Spectra Optia cihazı ile elde edilen toplama verimliliğinin medyan ve ilk çeyrek değerlerini alarak oluşturduğumuz iki farklı formülle elde edilen tahmini işlenecek kan hacmi ile işlenen kan hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik. Bu nedenle günlük pratikte geliştirdiğimiz formüllerin kullanılabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: toplama verimliliği, kök hücre aferezi,

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-42

Referans Numarası: 166

HEMATOPOEİK KÖK HÜCRE AFEREZİNDE İŞLENECEK KAN HACMİNİN HESAPLAMASI

Sıdıka Gülkan Özkan¹, Sema Aktaş², Hasan Atilla Özkan¹¹Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı²Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi Terapotik Aferez Ünitesi

Giriş: Allogeneik kök hücre nakillerinde granulosit koloni stimulan faktör (GCSF) ile uyarılmış periferik kan kaynaklı hematopoietik kök hücrelerin kullanımı günümüzde daha çok tercih edilmektedir. Yeterli miktarda kök hücre elde ederken donörün güvenliğini sağlamak için aferez işlem süresini olabildiğince kısa tutmak ve kök hücre dışı hücrelerin deplesyonunu en aza indirmek hedeflenmelidir. Bu nedenle tahmini işlenecek kan hacmini ve elde edilecek kök hücrenin miktarını ön görmek için birçok yazar tarafından formüller oluşturulmuştur fakat henüz bir görüş birliği yoktur. Bu çalışmanın birincil amacı tahmini işlenecek kan hacminin geliştirilen formüller kullanılarak hesaplanması ve işlenen kan hacmi ile korelasyonunun değerlendirilmesi, ikincil amacı ise toplama verimliliğini (CE2) etkileyen faktörlerin değerlendirilmesidir.

■ Multipl Myelom

P-43

Referans Numarası: 31

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTIPL MİYELOM TANILI HASTALARDA HEMŞİRELİK BAKIMI: OLGU SUNUMU

Alev Aktaş^{1,2}, Özlem Uğur²¹Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi²Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Hemşirelik Fakültesi

Multipl myelom, genellikle kemiklerde hasar görme ve zayıflamaya, sitopeniye, böbrek ve diğer organlarda hasara yol açan plazma hücrelerinin malign bir bozukluğudur (King, 2018). Toplam kanser vakalarının yüzde %2'sini oluşturan multipl myelomda ilk görülen semptomlar kemik ağrısı, anemi, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve hiperkalsemidir (Xu, 2021). Hastalık tedavisine ilişkin ortaya çıkan semptomlar hastanın yaşam kalitesi olumsuz etkilemektedir. Hastalar tedavi süreci ve semptomlarına yönelik baş etmede bireyselleşmiş ve öznel hemşirelik bakımına gereksinim duymaktadırlar (Yıldırım, 2013). Tedavi seçeneklerinden olan olog kök hücre naklinde kanser hücrelerini yok etmek için hastalara yüksek doz kemoterapi verilmekte ve ardından reinfüzyon yapılmaktadır (Colson, 2015). Bu çalışmanın amacı, olog kök hücre nakli yapılan multipl myelom tanılı hastalarda hemşirelik bakımının yapılandırılmasına katkı sunmaktır.

OLGU: 63 yaşında erkek hasta, 2019 yılından itibaren smoldering miyelom olgu olarak takip edilmiştir. 24.11.2021 tarihinde reinfüzyon yapılmış ve 5 gün takip edilmiştir.

Fonksiyonel Sağlık Örüntülerine Göre Hasta Verileri

Sağlığın Algılanması ve Yönetim Biçimi: Hastanın multipl miyelom dışında bilinen parkinson, ankilozan spondilit ve uyku apnesi mevcuttur. Tedaviye uyumlu olan hasta; madopar, dopalevo, pk-merz, rivocon, requip, ürorec, panto isimli ilaçları sürekli kullanmaktadır. Otolog kök hücre nakli sürecinde ise profilaksi olarak flukopon, valtrex, bactrim, cipro, oral kavite bakımı için fungostatin ve heksoben, antiemetik olarak granisetron ve metpamid tedavisi, oral alımı desteklemek için ise resource energy ve resource glutamin destek tedavi olarak uygulanmaktadır. +4. günde oral kavitede genel yumuşama nedeniyle sodyum bikarbonatlı gargara ve G-CSF başlanmıştır. OKİT 5. günde CRP yükselmesine bağlı olarak kan kültürleri alınmış ve tazocin başlanmıştır.

Beslenme ve Metabolik Durum: Reinfüzyon sonrası bulantı, iştahsızlık, yutma güçlüğü, oral kavitede yumuşama/beyazlama, tat almada değişiklik gibi semptomların görülmesi nedeniyle hastanın oral alımı azalmıştır.

Boşaltım Şekli: OKİT 2. ve 4.günler arasında diyaresi ve anal hassasiyeti başlamış, 5 günlük ortalama aldığı-çıkarıldığı -1380/-16 gaita olarak hesaplanmıştır.

Aktivite ve Egzersiz Biçimi: Parkinsona bağlı kas gücü ve el sıkma, sağ ekstremitede zayıf, sol ekstremitede normal gözlenmiştir. Beslenme, banyo yapmak, tuvalete gitmek, yatak hareketleri, giyinme, kendine çeki düzen vermede bakım veren bireye gereksinim duymaktadır.

Uyku ve Dinlenme Biçimi: Parkinsona bağlı huzursuz bacak sendromu, genel vücut ağrıların olması, diyare nedeniyle tuvalete kalkma ve yatak hareketlerinde kısıtlı olmalarıyla başlaması ile beraber yeterince uyuyamadığı gözlemlenmiştir.

Bilişsel Algılama Biçimi: Hasta gözlük kullanmakta ve koku almada güçlük yaşamaktadır. Konsantrasyonunda güçlük yaşadığı ve unutkan olduğunu gözlemlenmiştir.

Kendini Algılama ve Kavrama Şekli: Hareket kısıtlılığına bağlı korku ve huzursuzluk yaşadığını ifade etmiştir.

Rol-İlişki Biçimi: Hasta 7 dil bilmekte, yaşadığı en önemli kayıpların anne ve babası olduğunu ifade etmiştir.

Cinsellik ve Üreme: Tedavi süreci ve ilaç yan etkilerine bağlı cinsel yaşamının olmadığını ifade etmiştir.

Başetme-Stresle Baş Etme Biçimi: Stresli olduğu zamanlarda stresörden uzaklaşıp başka şeylere yöneldiği öğrenildi.

İnanç ve Değerler: İlahi bir gücün varlığına inandığını ifade etmiştir.

Tanımlara Yönelik Hemşirelik Girişimleri

Diğer tanımlar kavram haritasında yer almaktadır.

Hemşirelik Tanısı: Oral mukoz membranda değişiklik

Etiyoloji: Yüksek doz kemoterapi sonrası epitel hücre yıkımı.

Beklenen Hasta Sonuçları: Oral mukoz membran tūnlüğünün korunması.

Hemşirelik Girişimleri: Oral mukoza günlük olarak değerlendirilir, irrigasyon sıvısı ile sık ağız bakımı yapılır oral kavitenin nemli tutulması sağlanır. Baharatlı, asitli, çok sıcak veya soğuk yiyecek tüketiminden kaçınması, sıvı veya yumuşak kıvamlı gıda tüketmesi desteklenir (Lewis, 2017).

Anahtar kelimeler: multipl miyelom, otolog kök hücre nakli, hemşirelik bakımı.

Kaynaklar

- Can G, Onkoloji Hemşireliği, Nobel Tıp Kitabevleri, 2. Baskı, İstanbul, 2019;243.
- Colson K, Treatment-related symptom management in patients with multiple myeloma: a review, Supportive Care in Cancer, 2015;23(5):1431-1445.
- King T, Jagger J, Wood J, Woodrow C, Snowden A, Haines S, Houdyk K, Best Practice for the Administration of Daratumumab in Multiple Myeloma: Australian Myeloma Nurse Expert Opinion, Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing, 2018;5(3):270.
- Lewis S.L, Bucher L, Heitkemper M.M, Harding M, Kwong J, Roberts D, Medical-Surgical Nursing: Assessment and Management of Clinical, 10th Edition, E-Book, Elsevier, 2017;251-252.

5. Xu J, Bai R, Effects of comprehensive care in patients with multiple myeloma with cardiac dysfunction, Am J Transl Res, 2021;13(5):4844-4851.

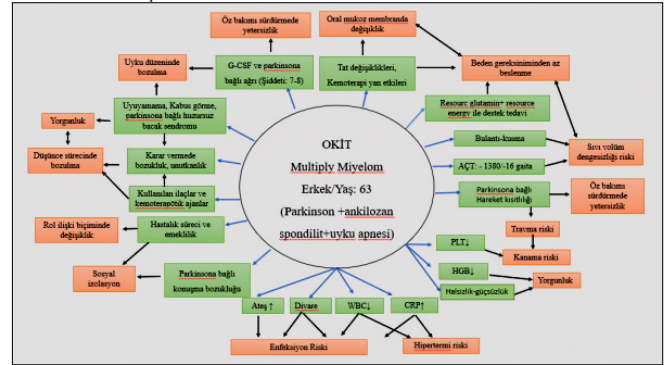
6. Yıldırım NK, Yetişkin Kanser Hastalarının Destekleyici Bakı Gereksinimleri ve Verilen Hizmet Arasındaki Boşluk, Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi, 2013;6(4):231-240.

Laboratuvar Değerleri

Tablo 1: Reinfüzyon sonrası 1., 3., 5. ve 16. günler kan değerlerinin değişim tablosu.

Laboratuvar Değerleri	WBC	HGB	PLT	CRP
Referans Değerler	4-10.3x10 ³ /µL	11.5-15.5g/dl	156-373 x10 ³ /µL	0.2-5mg/L
Tarih				
25.11.2021 (OKİT 1. GÜN)	8.9	9.2	193	11.7
27.11.2021 (OKİT 3. GÜN)	2	9.5	167	6.2
29.11.2021 (OKİT 5. GÜN)	0.1	9	83	21
10.12.2021 (OKİT 16. GÜN)	3.2	8.9	98	14.5

Kavram Haritası ve Hemşirelik Tanıları



■ Lenfoma

P-44

Referans Numarası: 35

OTOLOG KÖK HÜCRE HAZIRLAMA REJİMİ SIRASINDA GÖRÜLEN SİTOZİN ARABİNOZİD İLİŞKİLİ BRADİKARDİ, VAKA SUNUMU

Ferda Can¹, Beytullah Altınkaynak¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş², Gülsüm Özet³

¹Tc Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

²Sbü Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Bölümü

Sitozin arabinozid (ARA-C); birçok hematolojik malignitede, kök hücre transplantasyonu öncesi kullanılan hazırlama rejimlerinde sıklıkla kullanılan bir kemoterapötik ajandır. ARA-C'nin kardiyak yan etkileri oldukça nadir görülmekle birlikte özellikle de yüksek doz kullanımda bradikardi vakalar şeklinde bildirilmiştir. Biz de BEAM hazırlama rejimi sırasında ARA-C günlerinde bradikardi gördüğümüz vakamızı sunduk.

62 yaşında erkek hasta 2015 yılında DBBHL (Non-germinal merkezli -Evre-2) tanısı aldı. 6 kür R-CHOP + 2 kür rituksimab tedavisi sonrası tam yanıtta takipli iken temmuz 2021 'de nüks tespit edilen hastaya 2 kür R-ICE kurtarma tedavisi başlandı. RICE tedavileri sırasında hastanın düzenli olarak bazal EKG'leri mevcut idi (Şekil 1). Kemoterapi alırken herhangi bir nabız anormalliyi yoktu. Hastanın 2 kür RICE tedavisi sonrası tam metabolik yanıtı olması üzerine 3. Kür RICE tedavisi sonrası GCSF ile kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Bu dönemde de EKG ve rutin nabız takiplerinde sıkıntı yoktu (Şekil 2). Kemoterapileri sırasında kan şekeri yüksekliği nedeniyle değerlendirilen hastada tip 2 diyabet tanısı konularak metformin tedavisi başlandı. Bunun dışında kemoterapilerde sıkıntı yaşanmadı. Hastaya otolog kök hücre nakli hazırlama rejimi BEAM protokolü başlandı. Protokolün -4 gününde etoposide (200 mg/m²) +ARA-C (100 mg/m²) kemoterapisini alırken hastanın nabız 40/dakika olması üzerine EKG görüldü (Şekil 3). Semptomatik olmayan hasta monitorize edildi. Nabız 40, tansiyon 115/60 mm-Hg olan hastaya atropin 1 mg yapıldı, kardiyoloji görüşü alındı. Takiplerinde hastanın melphalan aldığı, ARA-C

ve etoposid kemoterapisi almadığı BEAM protokolü -2. Günde Holter EKG takıldı. Holter EKG' de en düşük nabız 52/dakika, en yüksek nabız 126/dakika, tansiyon arteriyel takibi 90-100/60 mm-Hg idi. Hastaya komplikasyonsuz şekilde otolog kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası takip sürecinde bradikardisi olmayan hastada daha önce RICE aldığı dönemde bradikardisi olmaması, bradikardi gününde etoposid ve ARA-C tedavisi alan hastada bu durum ARA-C ile ilişkilendirildi. Hastanın orderında kardiyak yan etki yapabilecek ilaçlar çıkarıldı. Nitekim sonraki günlerde hiçbir kardiyak yan etki ilacı olmaksızın etoposid ve ARA-C alırken bradikardi devam etmesi ve -1. Günde ilaçlar kesilince durumun düzelmesi ARA-C ilişkili bradikardi öngörüsünü güçlendirdi.

Yaygın olarak kullanılan kematerapötikler, özellikle kemik iliği nakil hastalarında gerek bilinen yan etkileri gerekse ilaç etkileşimleri açısından dikkatli bir değerlendirmeyi şart kılmaktadır. Vakalar şeklinde görülebilecek ve ölümcül olabilecek yan etkilerin takibi ve tedavisi hastanın takibi açısından önemlidir. Vakamızda yüksek doz olmayan sitarabin dozlarında da belirgin bradikardi olabileceğini gözlemledik bu nedenle paylaşmak istedik

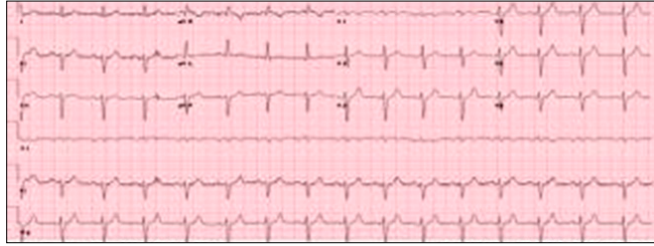
Anahtar kelimeler: ARA-C, bradikardi, lenfoma

Kaynaklar

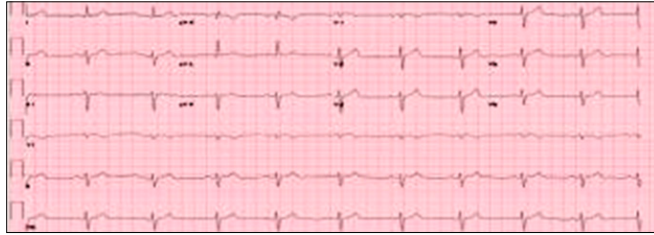
Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Aug;10(8):e005443. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005443.

Erdem F, Bilen Y, Çadirci K, Çankaya E, Bilen N, Gündoğdu M. Low-dose cytosine arabinoside-induced symptomatic bradycardia in a patient with acute myeloid leukemia. *J Cardiol Cases.* 2013 Jul 11;8(3):105-107. doi: 10.1016/j.jccase.2013.06.002.

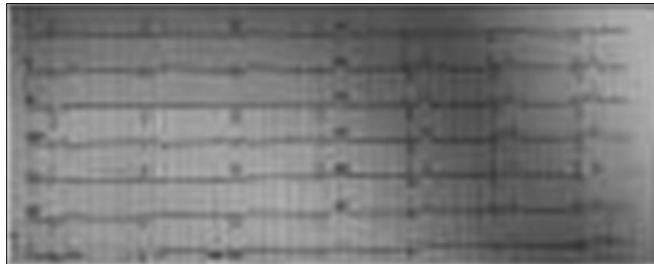
Wayangankar SA, Patel BC, Parekh HD, Holter JL, Lazzara R. High-dose cytosine arabinoside-induced symptomatic bradycardia. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015 Jan;16 Suppl 1:S38-41. doi: 10.2459/JCM.0b013e328341d0e5.



Şekil 1. Hastanın RICE tedavisi sırasında EKG'si



Şekil 2. Hastanın kök hücre mobilizasyonu sırasında EKG'si



Şekil 3. Hastanın BEAM -4. günündeki EKG'si

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

P-45

Referans Numarası: 169

MİYELOM OLGULARINDA YEDEK OTOLOG KÖK HÜCRE SAKLANMASI VE KULLANIMI

Aydın Kargın³, Necmettin Yazıcı³, Deniz Gören Şahin², Nurcan Özçelik Küçüklü¹, Tülay Özçelik², Mutlu Arat¹

¹Istanbul Florence Nightingale Hastanesi Hkht Birimi

²Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

³Istanbul Florence Nightingale Hastanesi Aferez Birimi

Giriş: Otolog kök hücre (OKH) desteğinde yüksek doz melfelan (OKHD-YDM) uygulanması multiple miyelomda (MM) standart bir tedavi yaklaşımıdır. Merkezler toplayabildikleri OKH fazlasını ikinci nakil veya otolog graft desteği (otolog boost) amaçlı saklamaktadırlar. Bu işlem sayısını, maliyeti ve kaynak kullanımını etkileyen bir unsurdur.

Amaç: Birincil, ikinci otolog kök hücre hedefi konan olgularda yedeklenmiş hücre kullanımı ile yeniden toplanma yapılanları karşılaştırmak. İkincil saklanan yedek hücrelerin akibetini belirlemek.

Çalışma yöntemi ve hastalar: Geriye dönük, tek merkez veri analizi. Merkezimizde 2010-2021 tarihlerinde miyelom tanısı ile nakil yapılmış, hücreleri kendi merkezimizde toplanmış, 100. gününü doldurmuş tüm olgular çalışmaya alındı.

Sonuçlar: Toplam 391 olguya birinci OKHD-YDM uygulandı. İki olgu ilk 30 gün (%0,46), ve diğer iki olgu da ilk 100. günde (%1,01) kaybedildi. Kalan 387 olgudan 41'inde ikinci OKHD-YDM işlemi gerçekleştirildi. Toplam 432 OKHD-YKM çalışmaya dahil edildi. Bu 41 nakil işleminde 34 olguda yeniden kök hücre mobilizasyonu (13 sadece G-CSF, 11 Kemo-GCSF ve 10 Pleriksaför desteği ile) gerçekleştirildi. Yedi olguda (%17) saklanıp yedeklenmiş hücreler kullanıldı. Birinci ve ikinci nakil işlemi için başvuran 12 MM olgusunda mobilizasyon başarısızlığı yaşandı (% 3,47). Birinci nakilde infüze edilen toplam CD34 miktarı, ort. gün MNS >0.5k/L ve ort. gün PLT>20k/L sırasıyla 3,8 x10e6/kg hasta VA, 11,6 gün (9-20) ve 12,4 gün (7-26) olarak hesaplandı. İkinci nakillerde ise CD34 miktarı, ort. gün MNS >0.5k/L ve ort. gün PLT>20k/L sırasıyla 4,1 x10e6/kg hasta VA, 12,5 gün (9-20) ve 13 gün (9-21) olarak hesaplandı. Aralarında istatistik bir fark saptanmadı. Dondurularak çözülerek gerçekleştirilen olgularda klinik anlamlı olmayan bir PLT toparlanma gecikmesi gözlemlendi. Nakil olmuş olgularda 31 hastaya ait ürünün 29'u hastaların kaybı ve ikisi de gereksinim kalmaması nedeniyle imha edildi. Nakil yapılamayan olgulardan saklanan 24 olgudan 9'u imha edilirken 15'in de saklama süreci devam etmektedir. Otolog engraftman desteği (Boost) için sadece iki olguda saklanan kök hücreler kullanıldı.

Tartışma: Dörtüüz otuziki OKHD-YDM işleminde saklanan hücre kullanımı %17 olup oldukça düşüktür, ender olarak otolog destek içinde nakil sonrası kullandığımız izlendi (<%1). Birinci ve ikinci nakillerde verilen kök hücre miktarı ve engraftman kinetikleri açısından anlamlı fark görülmedi. Birinci ve ikinci nakil başvurularında genel mobilizasyon başarısı %95 üstündedir, otolog nakilde engraftman destek içinde kullanım nadirdir. Bu veriler ışığında rutin yedek kök hücre saklanması merkezin alt yapısı, kaynakları ve maliyet yönetimine göre planlanabilir.

Anahtar kelimeler: multipl miyelom, mobilizasyon, kök hücre saklanması

Kaynaklar

Liang EC, Transplantation and Cellular Therapy 2021; 27: 405

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

P-46

Referans Numarası: 170

MULTİPL MİYELOMLU HASTALARDA DÜŞÜK DOZ ETOPOSİD VE G-CSF İLE KEMOMOBİLİZASYON SONUÇLARISelin Merih Ural¹, Uğur Şahin¹, Ayla Gökmen¹, Mevlüde Kural Okcu¹, Kerem Ozan Özkumur¹, Şahika Şen¹, Muhit Özcan²¹Medicana International Ankara Hastanesi²Ankara Tıp Fakültesi

Giriş: Multipl miyelomlu (MM) hastalarda otolog kök hücre nakli öncesi mobilizasyon rejimi standart olmayıp her merkez kendi tecrübelerine dayanarak strateji geliştirmektedir. Özellikle ileri yaş grubunda öncesinde aldığı tedaviler ve komorbiditelerle birlikte hastaya toksik olmayacak, hastane yatış süresini uzatmayacak etkin kök hücre mobilizasyonu hedeflenmektedir. Biz de kliniğimizde düşük doz etoposid (300mg/m²) ve Granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) ile birlikte kök hücre mobilizasyon sonuçlarımızı paylaşmayı amaçladık.

Hastalar ve Metod: Merkezimizde MM tanısı ile takipli otolog kök hücre nakli (OPKHN) öncesi düşük doz 300 mg/m²/gün (1 hasta hariç, 200 mg/m²/gün) D1,D2 ve 10 mcg/kg/gün G-CSF (D5-Kök hücre toplanana kadar) kemomobilizasyon protokolü verilen 7 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, öncesinde kaç sıra tedavi aldığı, otolog kök hücre nakli yapıp yapılmadığı, lenalidomide tedavisi alıp almadığı, ek olarak pleriksafor kullanılıp kullanılmadığı, aferez sayısı, toplam CD34+ hücre miktarı, toplam yatış süresi, yatış sırasında gelişen komplikasyonlar ve OPKHN sonrası nötrofil ve trombosit engraftman süresi incelendi.

Bulgular: Hastalar ve klinik özellikleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Ortanca yaşı 67 (53-73) olan hastaların %85,7'si (n=6) iki sıra ve üzeri tedavi almış, %71,4'üne (n=5) daha önce OPKHN yapılmış, %71,4'ü (n=5) daha önce lenalidomid kullanmıştır. Hasta kohortu otolog kök hücre mobilizasyon başarısızlığı açısından yüksek riske sahiptir. Lenalidomid kullanılan hastaların %40'ında (2/5) pleriksafor kullanımı gerekmemiştir. Hastaların 1.günde CD34 miktarı ortalama 31 iken 2.günde 78 saptanmıştır. Ortalama aferez sayısı 1 olup toplanan CD34+ hücre miktarı 9,64x10⁶/kg'dır. Toplam yatış süresi ortalama 18 gün olup yatış sırasında 4 hastada febril nötropenik ateş protokolüne uygun antibiyoterapi ile kontrol altına alınan enfeksiyon gelişmiş, 1 hastada santral kateter ilişkili olduğu düşünülen supraventriküler taşikardi gelişmiştir. 73 yaşında öncesinde 2 sıra tedavi almış hastaya 200 mg/m²/gün etoposid ile çok daha düşük doz verilmiş ortalama 15 gün hastane yatış süresi ve 1 aferezde 12,09x10⁶ CD34+ hücre miktarı ile yaşa ve aldığı tedavilere göre oldukça etkin ve güvenli kök hücre mobilizasyonu sağlanmıştır. OPKHN sonrası nötrofil ve trombosit engraftmanı ortalama 12 günde gerçekleşmiştir.

Sonuçlar: Etoposid kemik iliği stromal hücrelerden IL-8 sekresyonunu arttırmaktadır. Böylelikle kök hücrelerin proliferasyonu ve mobilizasyonu sağlanmaktadır. Bu yönü ve daha az toksisitesi ile siklofosamid kemomobilizasyonuna alternatif olmuştur. Yaş ortalaması 67 olan ve otolog kök hücre mobilizasyonu açısından yüksek riske sahip hastalarımızdaki düşük toksisite, etkin toplanan hücre miktarı ve OPKHN de ortalama 12 gün engraftman süresi ile düşük doz etoposid (300 mg/m²/gün) güvenli ve etkin bir mobilizasyon yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Kök hücre mobilizasyonu, Düşük doz Etoposid, Multipl Miyelom

Tablo 1. Hastalar ve klinik özellikleri

Hasta	Yaş ve cinsiyet	Önceki tedavi sırası	Önceden OPKHN	Lenalidomid kullanımı	Aferez gün sayısı	1. günde çevre kanı CD34 (/mL)	2. günde çevre kanı CD34 (/mL)	Pleriksafor kullanımı	Toplam hücre miktarı (x10 ⁶ CD34/kg)	Toplam yatış süresi (gün)	Yatış sırasında komplikasyonlar	OPKHN sonrası nötrofil engraftman süresi (gün)	OPKHN sonrası trombosit engraftman süresi (gün)
1	67, kadın	2	Var	Var	1	65	-	-	8,2	21	FEN	10	11
2	66, kadın	2	Var	Var	1	8	87	Var	16,5	18	-	10	13
3	53, erkek	2	Var	Yok	1	53	-	-	5,6	17	FEN	12	17
4	59, kadın	3	Var	Var	2	10	78	Var	9,64	19	FEN	12	12
5	73, kadın	2	Yok	Var	1	88,9	-	-	12,09	15	SVT	10	11
6	68, kadın	1	Yok	Yok	1	31	-	-	16,2	15	-	12	10
7	69, erkek	3	Var	Var	2	15	27	Var	4,66	24	FEN	15	16

Tablo 2. Hastaların genel özellikleri

Özellik	
Yaş, ortalama (min-maks)	67 (53-73)
Önceki tedavi sırası, ortalama (min-maks)	2 (1-3)
Lenalidomid kullanımı, n (%)	5 (71,4)
Önceden OPKHN, n (%)	5 (71,4)
Aferez gün sayısı, ortalama (min-maks)	1 (1-2)
Pleriksafor kullanımı, n (%)	3 (42,9)
Toplam yatış süresi (gün), ortalama (min-maks)	18 (15-24)
1. günde çevre kanı CD34 (/mL), ortalama (min-maks)	31,0 (8-88,9)
2. günde çevre kanı CD34 (/mL), ortalama (min-maks)	78,0 (27,0-87,0)
Toplam hücre miktarı (x10 ⁶ CD34/kg), ortalama (min-maks)	9,64 (4,66-16,50)
OPKHN sonrası nötrofil engraftman süresi (gün), ortalama (min-maks)	12 (10-15)
OPKHN sonrası trombosit engraftman süresi (gün), ortalama (min-maks)	12 (10-17)

■ Otoimmün Hastalıklar

P-47

Referans Numarası: 171

SİSTEMİK SKLEROZ TANILI HASTALARDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİMebrure Burçak Yüzbaşıoğlu¹, Umut Yılmaz², Tuğrul Elverdi², Selin Küçükyurt Kaya², Abdülkadir Erçalışkan², Tuba Özkan Tekin², Damla Ortaboz², Ayşe Salihoğlu², Ahmet Emre Eşkazan², Yeşim Özgüler², Serdal Uğurlu³, Gülen Hatemi³, Muhlis Cem Ar²¹Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı²Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı³Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Giriş: Son 10 yılda 1'i randomize kontrollü olan 3 büyük çalışma (ASISST,ASTIS,SCOT) sistemik sklerozda (SSK) otolog kök hücre naklinin (OKHN), doğru hasta seçimi ve yönetimi ile mortalite artmadan, olası küratif ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlayarak yüksek riskli hastalarda uygun bir tedavi seçeneği olduğunu gösterdi(1). Titiz kardiyak ve pulmoner değerlendirme sonrası difüz ve hızlı ilerleyici deri hastalığı ve/ya eşlik eden hızlı ilerleyici iç organ tutulumunda OKHN üstün bulundu. [2] Merkezimizde geçtiğimiz 1 yıl içinde OKHN yapılan 3 SSK'lı hastayla ilgili erken dönem verilerimizi paylaşmayı amaçladık.

Olgu 1: Yaygın cilt tutulumu, raynaud, dijital ülser ve kontraktür komplikasyonlarıyla 2 yıldır izlenen 20 yaşında kadın. Tutulumların hızlı ilerleyişi, Metotreksat(MTX), mikofenolat mofetil(MMF) ve rituksimaba yanıtızsızlık ve son dönemde gelişen akciğer, kalp ve özofagus tutulumları nedeniyle OKHN yapıldı. Siklofosamid sonrası EF %40'a düşen ve disritmi gelişen hastanın ACE inhibitörü ve ivabradin tedavisi sonrası kardiyak fonksiyonları kısmen düzeldi. ATG sırasında ateş ve sinüs taşikardisi dışında yan etki görülmedi. Eklem kontraktürlerinde belirgin gerileme, kalp - özofagus tutulumlarında tam düzelme olan hastanın modifiye Rodnan cilt skorunda(mRSS) anlamlı gerileme (35-24) görüldü, hasta yaşam kalitesinde belirgin artış olduğunu belirtti, 6.ay kontrol toraks BT'de interstisyel akciğer tutulumu stabil. Nakil sonrası 1.yılında olan hasta erken dönemde itibaren idame amaçlı MMF ile izlenmekte.

Olgu 2: 6 yıldır izlenen 34 yaşında erkek. Cilt sklerozu, Raynaud, kontraktürler ve ülserler gelişmesi, MTX, MMF, rituksimab ve aldığı diğer tedavilere (kalsiyum kanal blokeri, PDES inhibitörü, prostasiklin analogu) kısmi yanıtlyken, son 6 ay içerisinde sınırlı deri tutulumundan diffüz hızlı ilerleyici SSC e döndü. 1 kür CY ile deride belirgin iyileşme sağlandı. OKHN de ATG sırasında ateş oldu. 3. Ayda mRSS'de gerileme olmadı (OKHN öncesi ve mobilizasyondaki CY ile belirgin gerileme sağlanmıştı) ve Raynaud bulguları devam etmekteydi. 3.aydan itibaren idame amacıyla MMF başlandı.

Olgu 3: Yaygın cilt tutulumuyla 7 yıldır izlenen 27 yaşında kadın. MTX, MMF ve rituksimab altında progresse olması, SFT'de restriktif patern gelişmesi, dijital ülserler ve eklem kontraktürleri nedeniyle konvansiyonel tedavilere dirençli kabul edildi. OKHN de ATG ile gelişen subfebril ateş ve nakil sonrası erken dönemde CY'a bağlanan transaminaz yüksekliği gelişti. 3.ayında cilt tutulumu stabil, akciğer bulgusu yok ancak derin anemi (Hgb=5g/dl) ye sebep olanve akut hemorajik gastrite bağlanan gastorointestinal kanaması oldu, vasküler ektazi açısından değerlendirilmesi devam etmekte.

Olgulara ait bilgiler Tablo1 de özetlenmiştir.

Tartışma: mRSS>14 olan veya mRSS<14 ve organ tutulumu olan SSK hastalarında CY ile yapılan OKHN kısa dönemde cilt ve akciğerde iyileşme, ve tedavi gerektiren progresyon oranı, aylık Cy'ye üstün bulunmuştur [3,4,5] Tüm çalışmalar desteklemese de tüm vücut ışınlanması ve CD34 seleksiyonu nüks ihtimalini azaltmaktadır. Rejimden bağımsız ağır kardiyak disfonksiyon, ağır pulmoner restriksiyon ve ciddi pulmoner hipertansiyon yüksek risk sebebidir [7].

SSc çoğunlukla yavaş ilerleyen ve kendini sınırlayan hastalıktır, bu sebeple OKHN gibi erken ve geç dönemde ciddi toksisitesi olan tedaviler sadece kötü gidişat kriterlerini gösteren SSc de uygulanmalıdır. Öte yandan endikasyonların gelişmesini beklerken vakit kaybetmek veya kötü gidişatı geç öngörmek OKHN e engel olabilecek ciddi organ tutulumuna sebep olabilir. Hastalığın doğasına özgü özel komplikasyonları sebebiyle, OKHN nin, SSc takibinde deneyimli romatoloji ve nakil merkezi olan birimlerde uygulanmasının önemi vurgulanmaktadır. 3 hastadan birinde mükemmel yanıt gözlenirken, diğer 2 hastada objektif yanıt kriteri sadece deri olması ve sklerotik değişikliklerde geri dönüş beklenmemesi sebebiyle uzun süreli izleme ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre nakli, Engraftman, Sistemik skleroz

Kaynaklar

- Swart, Joost F., et al. "Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases." Nature Reviews Rheumatology 13.4 (2017): 244-256.
- Snowden, John A., et al. "Haematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: update from EBMT Autoimmune Diseases Working Party with special reference to Poland." Acta Haematologica Polonica 52.4 (2021): 217-224.
- Burk et al. "Autologous non-myeloablative haematopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial." doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60982-3.
- van Laar et al. "Autologous haematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial." doi: 10.1001/jama.2014.6368.
- Puyade et al. "Health-related quality of life in systemic sclerosis before and after autologous haematopoietic stem cell transplant-a systematic review." doi: 10.1093/rheumatology/kez300.
- Sullivan et al. "Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma." doi: 10.1056/nejmoa1703327.
- Farge D et al. Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European

Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. doi:10.1038/bmt.2017.56

Tablo 1

		Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Cinsiyet		K	E	K
Yaş		20	34	27
Hastalık tutulumu		DİFFÜZ CİLT+GİS+AKCİĞER	DİFFÜZ CİLT	DİFFÜZ CİLT+GİS
	Mobilizasyon rejimi	CY-Dex-G-CSF (CY- 1000 mg/m ² D1,D2 Dex- 20 mg/gün G-CSF 48 miu 2x1)	CY-Dex-G-CSF (CY- 1000 mg/m ² D1,D2 Dex- 20 mg/gün G-CSF 48 miu 2x1)	CY-Dex-G-CSF (CY- 1000 mg/m ² D1,D2 Dex- 20 mg/gün G-CSF 48 miu 2x1)
	CD34+ hücre sayısı	6,15x106/kg CD34+	11,2x106/kg CD34+	23,19x106/kg CD34+
	Hazırlık rejimi	CY-ATG (CY- 50 mg/kg, D-5,-4,-3,-2 Tavşan ATG- 10 mg/kg, D-3,-2,-1)	CY-ATG (CY- 50 mg/kg, D-5,-4,-3,-2 Tavşan ATG- 10 mg/kg, D-3,-2,-1)	CY-ATG (CY- 50 mg/kg, D-5,-4,-3,-2 Tavşan ATG- 10 mg/kg, D-3,-2,-1)
	Engraftman günü (nötrofil/ trombosit)	10/7	11/11	10/10
	Komplikasyon	SİKLOFOSFAMİD İLE KARDİYAK TOKSİSİTE, G-CSF İLİŞKİLİ SOLUNUM YETERSİZLİĞİ	YOK	HEMORAJİK GASTRİT

Tablo 2

	Olgu 1	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 3
	nakil öncesi	D+180	nakil öncesi	D+180	nakil öncesi	D+90
Modifiye Rodnan cilt skoru (mRSS)	35	24	17	27	33	33
Otoantikör (Anti Scl-70)	negatif	negatif	56	40	300	298
Nefes darlığı (NYHA)	III-IV	II-III	I	I	I	I
FVC	39	-	85	92	72	58
DLCO	60	-	80	73	49	34
SPAB	26	26	26	24	29	-
GÖRH semptomu	VAR	VAR	YOK	YOK	VAR	YOK
Disfaji	VAR	YOK	YOK	VAR	YOK	YOK

■ Kronik Lösemi ve Diğer Miyeloproliferatif Bozukluklar

P-48

Referans Numarası: 37

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU İLE TEDAVİ EDİLEN AML SONRASI SEKONDER KML GELİŞEN BİR OLGU

Rafiye Çiftçiler¹

¹Aksaray Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü

Giriş: Akut myeloid lösemi (AML), kemik iliği, kan ve ekstramedüller dokudaki myeloid blast hücrelerinin klonal genişlemesi ile karakterize bir hematopoetik kök hücre malignitesidir. Kronik myeloid lösemi (KML),

heterojen klinik belirtilerle miyeloid neoplastik genişleme ile karakterize, yavaş ilerleyen klonal malign bir hastalıktır. Sekonder AML'ye önceki bir miyeloid malignite, lökomojenik tedavi veya sitotoksik ajanlara maruz kalma neden olabilir. Bununla birlikte, AML tedavisinden sonra ikincil KML vakası nadirdir. Bu vakada, AML'nin kemoterapi ve olog hematopietik kök hücre transplantasyonu ile tedavisinden sonra ortaya çıkan bir sekonder KML vakasını sunuyoruz.

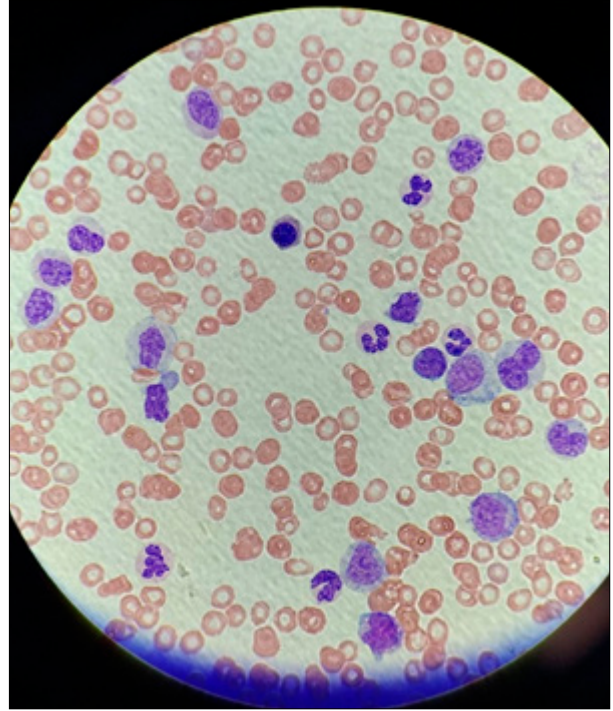
Olgu sunumu: Altmış iki yaşında erkek hasta hematoloji polikliniğine başvuru sırasında aktif şikayeti yok. Hasta rutin takip ve tetkik amaçlı hematoloji polikliniğine başvurmuş. Özgeçmişinde 2011 yılında hastaya dış merkezde AML tanısı konulmuş. Hasta 2011 yılında lökositöz ve baş ağrısı nedeni ile tetkik edilirken AML tanısı almış. Hastanın yapılan sitogenetik analizi 46XY olarak gelmiş. Ek kromozomal anomali saptanmamış. Yapılan BCR-ABL PCR negatif olarak raporlanmış. Ayrıca 2011 yılında yapılan tetkiklerde FLT3 ITD, inv16, t(8;21), NPM1 mutasyonlarına saptanmamış. Idarubisin- ARA-C (3+7) tedavisi ile remisyona giren hasta 3 kür yüksek doz ARA-C konsolidasyon kemoterapisi sonrası olog hematopoetik kök hücre nakli yapılmış. Yaklaşık 11 yıl sonra hastanın yapılan hemogramında lökosit değerinde yüksek saptandı. Hastanın aktif şikayeti yoktu. Fizik muayenesinde dalak kot altı 4 cm ele geldi. Laboratuvar bulguları arasında hemoglobin 12.9 mg/dl, trombosit $764 \times 10^9/L$, lökosit $23.5 \times 10^9/L$, LDH 620U/L saptandı. Periferik yaymada parçalı nötrofil %70, nötrofil çomak %10, metamyelosit %6, myelosit %3, lenfosit %8, monosit %1, bazofil %2 izlendi. FISH'de, pozitif BCR/ABL gen füzyonu saptandı, sitogenetik analizde karyotip 46, XY, t(9;22) (q34;q11) görüldü. Kemik iliği biyopsisi kronik miyeloid lösemi ile uyumlu geldi ve hastaya imatinib 400 mg/gün tedavisi başlandı.

Tartışma ve Sonuç: İkincil malignitelerin ortaya çıkması, antineoplastik tedavilerin bir riski olarak kabul edilmektedir. Çeşitli hematolojik hastalıklar için allojenik veya olog kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda artan bir ikincil malignite riski tanımlanmıştır. AML'yi takip eden sekonder KML vakası nadirdir ve birkaç vaka bildirilmiştir. Xiaohua ve ark ilk önce AML tanısı aldıktan ve remisyona girdikten 62 ay sonra Ph+ KML tanısı alan bir hasta rapor etmişlerdir¹. Yine başka bir vaka Cheng ve ark tarafından bildirilmiştir². 34 yaşında bir erkek hasta AML M5b tanısı almıştır. Hasta 2 kür mitoksantron- Ara-c ve etoposid sonrasında idarubisin-Ara-c ve etoposid ile remisyona sokulduktan sonra konsolidasyon sonrasında olog kök hücre nakli yapılmıştır. Yaklaşık 5 yıl sonra hastada sekonder KML bildirilmiştir. Neethu ve ark, AML için kemoterapi tedavisi sonrası ve kalp transplantasyonu sonrası immünosupresyonu takiben pediatrik bir KML vakası bildirmiştir³. İkincil KML için olası bir açıklama, birincil hastalığa bağlı olarak immünosupresyon tedavileri ve solid organ nakilleri olabilmektedir. Solid organ nakli alıcılarının kısmen farmakolojik immünosupresyona bağlı olarak miyeloid neoplazmlar, AML ve KML gibi kanser risklerini önemli ölçüde artırdığı düşünülmektedir. Hastalık veya tedaviyle ilgili radyoterapi, kemoterapi ve immünosupresyona maruz kalma, ikincil maligniteler için risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Bu vaka ile nadir görülen ikincil bir KML vakasını tanımladık.

Anahtar kelimeler: Akut miyeloid lösemi, kronik miyeloid lösemi

Kaynaklar

1. Xu X-H, Huang L-S, Yang J, et al. Chronic myeloid leukemia arising from acute myeloid leukemia: response to imatinib mesylate with favorable outcome. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(1):195-197.
2. Cheng J, Liao Y, Bin T, et al. Secondary chronic myeloid leukemia following acute myeloid leukemia treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation: a case report. *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(11):1807-1812.
3. Menon NM, Katsanis E, Khalpey Z, et al. Pediatric secondary chronic myeloid leukemia following cardiac transplantation for anthracycline-induced cardiomyopathy. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(1):166-168.



Hastanın lökositöz ile başvuru anındaki periferik yayma bulgusu

■ Multipl Myelom

P-49

Referans Numarası: 38

OKİT YAPILAN MULTİPL MYELOM HASTALARINDA NAKİL SONRASI ERKEN G-CSF UYGULAMASININ ENGRAFTMAN İLE İLİŞKİSİ

Muzaffer Keklik¹, Leyla Topal², Leylagül Kaynar³

¹Erciyes Üniversitesi, Hematoloji Departmanı, Kayseri

²Göksun Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Kahramanmaraş

³Medipol Üniversitesi, Hematoloji Departmanı, İstanbul

Giriş ve Amaç: Multipl Myelom (MM), kemik iliğinde ve daha nadiren ekstraskeletal bölgelerde B lenfositlerin ve plazma hücrelerinin çoğalması ve birikmesi ile karakterize bir klonal B hücre hastalığıdır. İndüksiyon tedavisini takiben yüksek doz melfalan desteğinde yapılan olog kök hücre nakli (OKİT), nakile uygun MM hastaları için halen altın standart tedavi durumundadır. OKİT sonrası granülosit-koloni stimulan faktör (G-CSF) uygulamasının, nötrofil engraftmanını hızlandırdığı ve hospitalizasyon süresini kısalttığına dair yayınlar olmakla birlikte; G-CSF başlama zamanına dair kesin görüş birliği yoktur. American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarında OKİT sonrası G-CSF uygulamasına 1-5. günlerde başlanması önerilmektedir. Bu bilgiden hareketle, post-transplant erken ve geç dönem G-CSF uygulamanın engraftmana, enfeksiyon gelişimine ve sağkalım üzerine olan etkisi araştırılmaya başlanmıştır. Ancak MM hastalarında erken ve geç dönem G-CSF uygulamasına dair çalışma sayısı oldukça azdır. Bu retrospektif çalışmada MM'da OKİT sonrası erken (+1) ve geç (+5) dönem G-CSF uygulamasının engraftman süresine, enfeksiyon gelişme oranına ve hospitalizasyon süresine etkisi araştırıldı. Yanısıra, pre-transplant radyoterapi (RT) öyküsünün engraftman sürelerine olan etkisi de araştırıldı.

Materyal ve Metod: Erciyes Üniversitesi Kök Hücre Nakli Merkezi'nde 2015-2020 yılları arasında OKİT yapılan 70 MM hastasının dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 18 yaş üzeri, indüksiyon kemoterapisi sonrası yanıt değerlendirilmede tam yanıt veya çok iyi kısmi yanıt olan; ilk kez OKİT yapılan ve hazırlık rejimi olarak yük doz melfelan (200 mg/m²) alan hastalar dahil edildi.

Bulgular: İncelenen 70 MM hastasının 26 (% 37,1)'i kadın, 44 (% 62,9)'u erkek olup yaş ortalamaları 55,3 (±5,3) idi (Tablo1). Gruplarda yaş, cinsiyet,

paraprotein tipi, hastalık evresi, indüksiyon tedavileri, radyoterapi tedavisi ve nakil öncesi durum bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca, mobilizasyon protokolleri ve hazırlık rejimleri de benzerdi. Engraftman süresi bakımından ise, erken (+1) G-CSF uygulanan grupta hem nötrofil hem de platelet engraftmanının daha kısa sürede oluştuğu görüldü (Tablo2). Median nötrofil engraftman günü +1 de 10 (8-13) iken, +5 günde 11 (10-16) idi ($p=0.001$). Median platelet engraftman günü de +1de 11 (7-15) iken, +5 te 13 (11-21) gündü ($p=0.001$). Median hospitalizasyon süresi de erken G-CSF grubunda daha kısa olarak tespit edildi: 14 (10-22) güne karşılık 16 (11-33) gün ($p=0.016$). Diğer taraftan, pretransplant RT öyküsü ile febril nötropeni gelişimi ve engraftman süreleri arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç: Çalışma sonunda MM'da OKİT sonrası erken (+1) G-CSF uygulamasının geç (+5) G-CSF uygulamasına göre nötrofil ve trombosit engraftmanını hızlandırdığı, hospitalizasyon süresini de kısalttığı tespit edildi. Diğer taraftan nötropenik ateş sıklığı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkinin olmadığı görüldü. Ayrıca, her iki grupta da pre-transplant RT öyküsünün engraftment ve hospitalizasyon süresini etkilemediği tespit edildi. MM hastalarında OKİT sonrası hematopoetik yenilenmeyi hızlandırmak, hospitalizasyon süresini kısaltmak ve G-CSF desteği için optimum zamanlamayı belirlemek için prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: OKİT, Engraftman süresi, Multipl Myelom, G-CSF

Kaynaklar

- Attal, M., et al., A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med, 1996. 335(2): p. 91-7.
- Trivedi, M., et al., Optimal use of G-CSF administration after hematopoietic SCT. 2009. 43(12): p. 895-908.
- Klump, T.R., et al., Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem-cell transplantation: a prospective, randomized trial. 1995. 13(6): p. 1323-1327.
- Schmitz, N., et al., Lenograstim after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: results of a double-blind, randomized trial. 2004. 34(11): p. 955-962.
- Smith, T.J., et al., Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. 2015. 33(28): p. 3199-3212.

Tablo 1

variables	G-CSF started		P value	
	Day +1	Day +5		
Number of patients	35	35		
age, years, median (range)	56 (44-64)	57 (40-65)	0.41	
sex, n (%)			0.32	
	Male	20 (57.1)	24 (68.6)	
	Female	15 (42.9)	11 (31.4)	
isotype, n (%)			0.91	
	Ig G	25 (71.4)	23 (65.7)	
	Ig A	5 (14.3)	8 (22.9)	
	Ig D	1 (2.9)	1 (2.9)	
	Nonsecretory	1 (2.9)	1 (2.9)	
	Other	3 (8.6)	2 (5.7)	
R-ISS, n (%)			0.26	
	I	24 (68.5)	27 (77.1)	
	II	5 (14.2)	4 (11.4)	
	III	1 (2.8)	1 (2.8)	
	Missing	5 (14.2)	3 (8.5)	
Pretransplant therapy, n (%)			0.11	
	VAD+VCD	24 (68.6)	16 (45.7)	
	VCD	8 (22.9)	16 (45.7)	
	VCD+RD	3 (8.6)	3 (8.6)	
Pretransplantation status, n (%)			0.87	
	CR+VGPR	22 (62.9)	26 (74.3)	
	PR	13 (37.1)	9 (25.7)	
Received radiotherapy, n (%)			0.15	
	Yes	11 (31.4)	5 (14.3)	
	No	24 (68.6)	29 (82.9)	
Mobilization, n (%)			0.37	
	Cyclophosphamide + G-CSF	31 (88.6)	29 (82.9)	
	Cyclophosphamide + G-CSF+ plerixafor	4 (11.4)	5 (14.3)	
	G-CSF only	0	1 (2.9)	
Conditioning regimen, n (%)			0.55	
	Melphalan	140 mg/m ²	8 (22.9)	6 (17.1)
	Melphalan	200 mg/m ²	27 (77.1)	29 (82.9)
CD34+ dose, x 10 ⁶ cells/kg, median (range)		4.95(3.22-10.31)	4.99(3.30-9.86)	0.63

R-ISS, revised international staging system; VAD, vincristine, adriamycin, dexamethasone; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone; RD, lenalidomide, dexamethasone; CR, complete recovery; VGPR, very good partial recovery; PR, partial recovery; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor.

R-ISS, revised international staging system; VAD, vincristine, adriamycin, decarbomycin; VCD, bortezomib, cyclophosphamide, decarbomycin; RD, lenalidomide, decarbomycin; CR, complete remission; VGPR, very good partial remission; PR, partial remission; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor.

Tablo 2

variables	G-CSF started		<i>P value*</i>
	Day +1 (n=35)	Day +5 (n=35)	
Time to neutrophil engraftment, days, median (range)	10 (8-13)	11 (10-16)	0.001
Time to platelet engraftment, days, median (range)	11 (7-15)	13 (11-21)	< 0.001
Febrile neutropenia, n(%)	20 (57.1)	18 (51.4)	0.81
Hospital LOS, days, median (range)	14 (10-22)	16 (11-33)	0.016

LOS, length of stay post-transplantation. * statistically significant

LOS, length of stay; post-transplantation; *statistically significant

■ Lenfoma

P-50

Referans Numarası: 174

PTHL'DA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ BRENTUXİMAB – CHP (A-CHP) İNDÜKSİYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Berrin Balık Aydın¹, Yaşa Gül Mutlu¹, Elif Melek¹, Sevil Sadri¹, Hüseyin Saffet Beköz¹, Leylagül Kaynar¹, Ömür Gökmen Sevinç¹

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Hematoloji B.D.

Giriş: ECHELON-2 faz 3 klinik çalışmasında, siklofosamid, doksorubisin ve prednizon (A+CHP) ile birlikte CD30'a yönelik bir antikor-ilaç konjugatı olan brentuximab vedotin, periferik T hücreli lenfoma (PTHL) hastalarında IHC tarafından en düşük %10 olmak üzere bir dizi CD30 ekspresyon seviyesi boyunca etkinlik göstermiştir. Brentuximab ve CHP'nin hem progresyonsuz sağkalım hem de en önemli genel sağkalım da dahil olmak üzere tüm diğer önemli ikincil sonlanım noktaları açısından standart tedavi olan CHOP'tan üstün olduğunu göstermiştir. Biz de kendi merkezimizde ilk basamakta brentuximab+CHP kombinasyonu ile tedavi ettiğimiz hastaları sunmak istedik.

Olgu 1: 48 yaşında kadın hasta ciltte yaygın eritemli bülöz karakterde lezyonlarla dış merkeze başvurmuş. Hastanın orada alınan cilt biyopsisi ALK negatif, CD30 pozitif anaplastik büyük hücreli lenfoma olarak sonuçlanmış. Hastanın PET-BT görüntülemesinde sol akciğer bazal segmentte, karaciğer sol lobunda, kafa derisi sol kesiminde, her iki göğüs bölgesinde, karında deri altı yağ planları arasında patolojik 18F-FDG tutulumu mevcuttu. Hastaya brentuximab + CHP protokolü başlandı. 4 kür sonrası bakılan interim PET – BT sinde ilk görüntülemesinde izlenen patolojik 18F-FDG tutulumu gösteren nodüler lezyonlar seçilememekteydi. G-CSF + plerixafor ile mobilizasyonla hastaya 4,8x10⁶ CD34/kg hücre toplandı. Hastanın tedavisine 2 kür daha devam edilip hasta Benda-EAM hazırlama rejimi ile olog kök hücre nakli ile konsolide edildi. Olog kök hücre nakli sonrası 3. Ayda bakılan kontrol PET-BT de tüm vücutta malign tutulum lehine patolojik artmış 18F-FDG tutulumu gösteren lezyon izlenmemekteydi. Hasta naklin 212. Gününde ayaktan takibine tam yanıt ile devam etmektedir.

Olgu 2: 26 yaşında kadın hasta sol supraklaviküler lenf nodu büyümesi şikayeti ile başvurdu. Alınan lenf nodu biyopsisi periferik T hücreli lenfoma -NOS olarak sonuçlandı. PET-BT sinde toraksta, mediastende, batında multiple lenfadenopati ve kemik iliği ve vulvar bölgede tutulum mevcuttu. Hasta evre 4 olarak değerlendirildi. 6 kür brentuximab-CHP tedavisi aldı. 4 kür sonrası parsiyel remisyona, 6 kür sonrası tam remisyona elde edildi. G-CSF + plerixafor ile mobilizasyon yapılarak 6,38x10⁶ CD 34/kg hücre toplandı. Hasta Benda-EAM hazırlama rejimi ile olog kök hücre nakli ile konsolide edildi. Naklin 161. gününde halen remisyonda ayaktan takip edilmektedir.

Olgu 3: 62 yaşında erkek hasta anemi ve kalça ağrısı ile başvurdu. Kalçadaki litik lezyondan alınan biyopsi ile periferik T hücreli lenfoma -NOS tanısı aldı. Hastanın PET-BT sinde kemik iliğinde yaygın heterojen tutulum mevcuttu. Alınan kemik iliği biyopsisinde CD30 diffüz pozitif idi. Hastanın IPI skoru: 4 olarak hesaplandı. Tedavi planı 6 kür Brentuximab + CHP ve ardından olog kök hücre nakli olacak şekilde düzenlendi. 6 kür kemoterapi sonrası tam yanıtla olan hasta için olog kök hücre nakli için . G-CSF + plerixafor ile mobilizasyon yapılarak 5x10⁶ CD 34/kg hücre toplandı. Sağlık Bakanlığı'ndan olog kök hücre nakli için izin istendi fakat hastanın ALK + 'liği olduğundan nakil için onay alınamadı.Hasta tanısının 538. Gününde halen remisyonda izlenmektedir.

Sonuç: Kısıtlı hasta deneyimimiz,periferik t hücreli lenfomalarda olog kök hücre nakli öncesi brentuximab – CHP indüksiyonunun rahat tolere edilebilir, kök hücre mobilizasyonunu olumsuz etkilemeyen ve relapsız

ve uzun dönem sağ kalımı üzerinde olumlu etkileri olabilecek bir rejim olduğunu gösterir niteliktedir.

Anahtar kelimeler: periferik t hücreli lenfoma, brentuksimab, otolog kök hücre nakli

■ Multipl Myelom

P-51

Referans Numarası: 11

MULTİPLE MYELOM TANILI HASTADA OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI COVID-19 İLİŞKİLİ APLASTİK ANEMİ GELİŞİMİ

Atakan Turgutkaya¹, İrfan Yavaşoğlu², Ali Zahit Bolaman²

¹Aydın Devlet Hastanesi Hematoloji Bölümü

²Adnan Menderes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Elli dokuz yaşında erkek hasta, böbrek yetmezliği (kreatinin: 11.16 mg/dL) nedeniyle hastaneye yatırıldı. Kemik iliği biyopsisi (KİB) ve serum/ıdrar immünoelektroforezi (IFE) ile lambda hafif zincir tip multipl miyelom (MM) teşhis edildi. β_2 -mikroglobulin değeri, kronik böbrek hastalığı (KBH) nedeniyle incelenmedi. Risk grubu açısından delesyon 17p, translokasyon (4,14) ve translokasyon (14,16) negatif bulundu. Bortezomib-siklofosfamid-deksametazon (VCD) tedavisi başlandı. KBH'dan kaynaklanan anemi nedeniyle, darbepoetin 40 mcg/hafta tedavisi de eklendi. Hastada dört siklus VCD ile tam remisyon sağlandıktan sonra yüksek doz tedavi (melphalan 140 mg/m²) ile otolog kök hücre transplantasyonu (kök hücre dozu: 4.4×10^6 /kg) uygulandı. Başarılı bir nötrofil ve trombosit engraftmanı elde edildi. MM için idame tedavisi verilmedi. Engraftmandan iki hafta sonra koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) kaynaklı pnömoni gelişti (Şekil 1a). Favipiravir günde iki kez 1800 mg (1. gün), ardından günde iki kez 800 mg (oral yol, toplam 7 gün) başlandı. Enfeksiyonun 13. gününde pansitopeni gözlemlendi. KİB tekrar yapıldı ve hiposelülarite (%8) tespit edildi (Şekil 1b). KİB'de miyelom infiltrasyonu gözlenmedi ve serum/ıdrar IFE'de monoklonalite mevcut değildi. Hepatit B yüzey antijeni ve yüzey antikoru, hepatit C, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) antikoru ve sitomegalovirüs için polimeraz zincir reaksiyonu negatif saptandı. Protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve fibrinojen değerleri normaldi. İlaç kullanımı açısından sorgulandı ve bitkisel ve reçetesiz satılan ilaçlar dahil böyle bir öykü yoktu. Hastanın KİB'de sellarite < %25 ve periferik kanda mutlak nötrofil ve trombosit sayıları sırasıyla < 0.5×10^9 /L ve < 20×10^9 /L olduğu için çok ciddi aplastik anemi (AA) tanısı koyuldu [1]. Hastanın prostat spesifik antijen seviyesinin normal olduğu doğrulandıktan sonra kemik iliği yetmezliği nedeniyle 1 mg/kg oksimetolon başlandı (Tablo 1). 45 günlük tedaviden sonra kan sayımı parametreleri düzeldi.

Favipiravir, Türkiye'de COVID-19 tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Favipiravirin eritrositer seri üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahip olabileceği bilinmektedir [2]. Hepatit virüsleri ve HIV gibi belirli virüsler, sitotoksik bir T hücre klonunun aktivasyonu veya T hücre sitokin salınımının başlatılması yoluyla AA'ya neden olabilir [3,4]. Yakın zamanda MM tanısı ile nakil yapıldığından uzun süre devam edebilecek çoklu sitopenileri önlemek için oksimetolon tedavisine başlanmıştır. Hücre sayısındaki iyileşmenin kendiliğinden mi yoksa oksimetolonun etkisini mi yansıttığı bilinmemektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, favipiravir, multiple myelom, pansitopeni

Kaynaklar

1. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. Br J Haematol. 2007;136:549.
2. Yaylaci S, Dheir H, Şenocak D, Genc AB, Kocayigit H, Çekiç D, et al. The effects of favipiravir on hematological parameters of covid-19 patients. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020; 66Suppl 2:65-70.
3. Kurtzman G, Young N. Viruses and bone marrow failure. Baillieres Clin Haematol 1989;2:51-67. doi: 10.1016/s0950-3536(89)80007-1.
4. Olson TS. Aplastic anemia: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/aplastic-anemia-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Access date: 05 July 2021

Hastanın COVID-19 ilişkili infiltrasyonu(a) ve KİB(b)

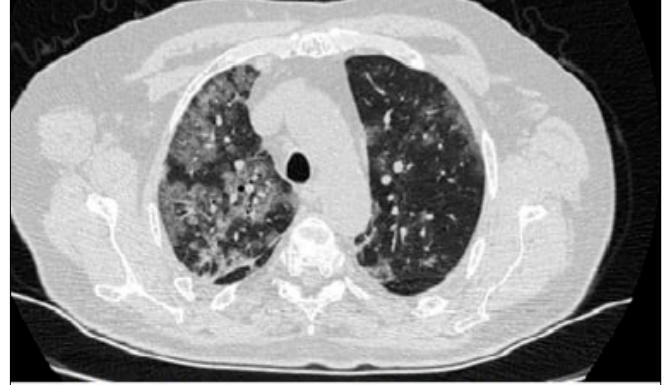


Figure 1a: Ground glass opacities mostly on peripheral location in high-resolution computed tomography

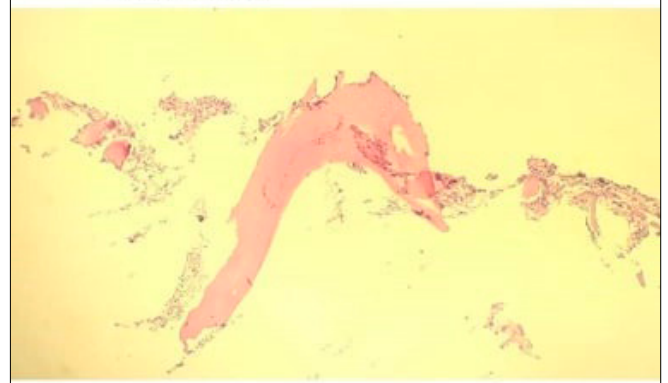


Figure 1b: Bone marrow biopsy demonstrating 8% cellularity (H&E x100)

Tablo 1. Hastanın Laboratuvar Parametreleri

Parametre	MM tanı anında	Tam remisyon anında	COVID-19 tanı anında	Enfeksiyonun 13. günü	45. gün (tedavi sonrası)
Hemoglobin (g/dL)	8.2	11.4	10.9	9.1	9.6
Lökosit (µL)	9690	6860	6570	270	4200
Nötrofil (µL)	4440	4580	4760	20	3040
Lenfosit (µL)	3730	1110	1060	230	900
Platelet (µL)	225000	237000	209000	7000	113000

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-52

Referans Numarası: 175

ERİŞKİN HASTALARDA TREOSULFAN BAZLI HAZIRLIK REJİMİ İLE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKİL DENEYİMİHülya Yilmaz¹, Gül Yavuz¹, Ekin Kırçalı¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Osman İlhan¹, Meltem Kurt Yüksel¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Treosulfan anti-neoplastik, immunsupresif ve miyeloablative özellikleri olan bir ön ilaçtır. Treosulfan'ın yan etkileri busulfan ile kıyaslandığında kabul edilebilir ölçüdedir. Hem miyeloablative hem de immünosupresif özelliklerinin yanı sıra kabul edilebilir toksisite profili, treosulfan'ı hazırlık rejiminin bir parçası olarak kullanımı için potansiyel bir aday yapar. Treosulfan bazlı hazırlama rejimleri, pediatrik malign olmayan hastalıklarda daha çok kullanılmaktadır. Erişkin hastalarda bildirilen sonuçlar çelişkilidir. Çalışmamızda allojenik nakil hazırlık rejiminde treosulfan kullanılan hasta deneyimimizi sunmaktayız.

Yöntem: 1988-2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi, erişkin kemik iliği transplantasyonu ünitesinde allojenik kök hücre nakli yapılan hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hazırlık rejiminde treosulfan kullanılan 9 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tartışma: Allojenik nakil hazırlık protokolünde treosulfan kullanılan hasta sayısı 9 iken, K/E oranı 5/9'du. Ortanca takip süresi 25 ay (2-192) idi. Hastaların nakil sırasındaki ortalama yaşı 23(19-55)'ti. Olguların % 55'inde (n=5) immün yetmezlik sebebi ile treosulfan kullanılmış iken, AML tanılı iki hastada daha önce epileptik nöbet öyküsü olması sebebi ile kullanıldı. Hasta özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Beş olguda trombosit engraftmanı, 4 olguda nötrofil engraftmanı kullanılmadı. Nötrofil engraftmanı ortalama 16. günde (11-28), trombosit engraftmanı 15.5. günde (8-27) oldu. Hastaların çoğunluğu nakil sonrası ilk 100 günde olmak üzere hastaların % 66'sı (n=6) kaybedildi (Tablo 2). Takibi halen devam eden 3 hastanın sadece 1 tanesinde grade 1 cilt GVHH görüldü ve steroid tedavisine yanıt verdi.

Sonuç : Treosulfan daha çok pediatrik nakil hazırlık rejimlerinde kullanılmakta ve bu konuda yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Pediatrik malign ve benign hastalıklarda kullanımının daha olumlu toplu sağ kalım ve olaysız sağ kalım ile sonuçlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Erişkin hastalarda bildirilen sonuçlar çelişkilidir. Ancak 6 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde treosulfan bazlı hazırlık rejimlerinin, busulfan bazlı rejimlere kıyasla daha düşük akut graft-versus-host hastalığı (aGVHH) ile sonuçlandığı, busulfan ile karşılaştırıldığında relaps ve lösemisiz sağkalım açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda hasta sayısı az olmakla birlikte literatüre benzer şekilde aGVHH oranı düşük bulunmuştur. Daha çok çalışmaya ihtiyaç olsa da kabul edilebilir toksisite profiline sahip treosulfan'ın erişkin hazırlık rejimlerinde de akılda tutulması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, treosulfan, hazırlık rejimi

Kaynaklar

- Zhu, Sheng, et al. "Long-Term Outcomes of Treosulfan-vs. Busulfan-Based Conditioning Regimen for Patients With Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Before Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Frontiers in oncology* 10 (2020): 2359.
- Im, Ho Joon, and Sung Han Kang. "Treosulfan-Based Conditioning Regimen for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis." *Clinical Pediatric Hematology-Oncology* 28.1 (2021): 28-38.
- Shimoni, Avichai, et al. "Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome using treosulfan based compared to other reduced-intensity or myeloablative conditioning regimens. A report of the chronic malignancies working party of the EBMT." *British Journal of Haematology* 195.3 (2021): 417-428.
- Slatter, Mary A., and Andrew R. Gennery. "Treosulfan-based conditioning for inborn errors of immunity." *Therapeutic Advances in Hematology* 12 (2021): 20406207211013985
- van der Stoep, MY Eileen C., et al. "Impact of Treosulfan Exposure on Early and Long-Term Clinical Outcomes in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: A Prospective Multicenter Study." *Transplantation and Cellular Therapy* (2021).

Tablo 1. Hasta özellikleri

Hasta	Yaş	Tan	Verici tipi	Kök hücre kaynağı	Hazırlık rejimi	Post-transplant takip süresi	GVHH	Sağkalım (1-5)
P1	21/E	B-ALL	MUD	KI	Treo + VP16 + ATG	2.5 ay	-	1
P2	22/K	SCID	MSD	KI	Flu + Treo	1 ay	-	1
P3	24/K	K.Grafitörmisiz hastalık	MUD	PK	Flu + Treo + ATG	208 ay	-	0
P4	48/K	YDİV+MM	MUD	KI	Flu + Treo + ATG	11.5 ay	GIS, Cilt, Göz	1
P5	33/K	Ad2Eksikliği+AA	MUD	KI	Flu + Treo + ATG	1 ay	-	1
P6	22/E	B-ALL	MUD	PK	Flu + Treo + PTCy	2.5 ay	GIS	1
P7	22/E	AML	Haplo	PK	Flu + Treo + PTCy	12 ay	-	0
P8	19/E	LRBA eksikliği	MUD	PK	Flu + Treo + ATG	4 ay	GIS	0
P9	51/K	AML	MUD	PK	Flu + Treo + PTCy	1 ay	-	1

Tablo 2. Ölen hastaların özellikleri

Hasta	Yaş	Tan	Hazırlık rejimi	GVHH profilaksisi	Post-transplant takip süresi	Ölüm sebebi
P1	21/E	B-ALL	Treo+VP16+ATG	CSA+MTX	2.5 ay	Relaps+enfeksiyon
P2	22/K	SCID	Flu + Treo	CSA	1 ay	Enfeksiyon(CMV viremi + Candidemi)
P4	48/K	YDİV+MM	Flu + Treo + ATG	CSA+MMF	11.5 ay	Prömonözi/sepsis
P5	33/K	Ad2Eksikliği+AA	Flu + Treo + ATG	CSA+MTX	1 ay	Enfeksiyon(C. Cruris kateter enf.)
P6	22/E	B-ALL	Flu + Treo + PCV	TAC+MMF	2.5 ay	GIS GVHH, VOD*
P9	51/K	AML	Flu + Treo + PCV	TAC+MMF	1 ay	Enfeksiyon (klebsiella)

YDİV: Yaygın değişken immün yetmezlik, SCID: Ağır kombinö immün yetmezlik, KI: Kemik iliği, PK: Periferik kan, Treo:treosulfan, ATG: Anti timosit globulin, Flu: Fludarabin, AA: Aplastik anemi, MUD: Uyumlu akraba dışı donör, MSD: Uyumlu kardeş donör, PTCy: Post-transplant siklofosfamid, VP16: Etoposid, GVHH: graft versus host hastalığı, GIS: gastroenterohepatik sendrom

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-53

Referans Numarası: 177

MORFOLOJİK LÖSEMİSİZ DURUMDA MLD (MORPHOLOGIC LEUKEMIA FREE STATE =MLFS) ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİGül Yavuz Ermiş¹, Hülya Yilmaz¹, Cemalettin Öztürk¹, Ekin Kırçalı¹, Derya Koyun¹, Bülent Karakaya¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Meltem Kurt Yüksel¹¹Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Klinik pratikte, indüksiyon sonrası konsolidasyon ve idame tedavilerini başlamak için çevre kan sayımındaki değerlerin normal değerlere ulaşması beklenir. Ancak son yıllarda uygulanmakta olan hedefe yönelik yeni tedaviler, akut lösemilerde tedaviye yanıt tanımlarını tam yanıt tamamlanmamış, düşük trombosit sayılı gibi (CRI), (CRp) değiştirmiştir(1). Morfolojik Lösemisiz Durum (MLD), akut lösemi klinik çalışmalarında, klinik cevabı değerlendirmek için kullanılan bir parametredir. Dahası ilaç ruhsat onayı verilirken dahi hematolojik toparlanma ve yanıt kriterleri değişiklik göstermektedir. Yakın zamanda relaps refrakter AML hastalarında onaylanmış enasidenib bunun bir örneğidir.

Amaç: Birincil amaç allojeneik hematopoietik kök hücre nakli(AHKHN) öncesi MLD olan hastaların, engraftman sürelerinin ve enfeksiyon sıklığının belirlenmesi, ikincil amaç nakil komplikasyonlar, GVHD ve sağkalım açısından değerlendirilmesidir

Hastalar ve Metod: 2015-2021 yılları arasında AML ve MDS tanılı ile AKHN yapılmış 30 hasta ile yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. MLD ELN 2017 sınıflamasına göre 1) kemoterapi sonrası çevre kanında hematolojik toparlanmanın olmadığı; 2)ekstramedüller hastalığın olmadığı; 3)kemik iliği biyopsisinde en az 200 kemik iliği hücresi sayılarak hesaplanan blast oranının %5'in altında olduğu, ve 4) auer cisimciği içeren blastın olmadığı ; ya da 5)kemik iliği selülaritesinin %10 dan az olduğu durum olarak tanımlanmıştır.Verilerin analizi SPSS v. 28 paketi ile, sağkalım analizi Kaplan Meier sağkalım analizi ile hesaplandı.

Bulgular: Hastaların özellikleri ve nakil sonrası komplikasyonlar tablo 1 ve 2 de yer almaktadır.

Sonuçlar: Nakil öncesi kemik iliği selülaritesine göre gruplar arası nakil ile nüks arasındaki sürede sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Nakil öncesi hiposellüler kemik iliği olan hastalarda nakil sonrası 1. Ay selülarite ve MRD durumu grupların sağkalımı arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

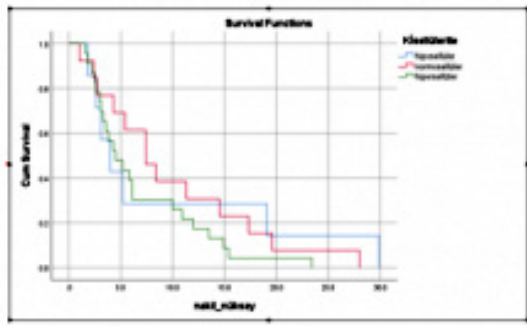
Tartışma: Kemik iliğinde mikroçevre hasarının sağkalım üzerin olan etkisini belirlemek için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Morfolojik lösemisiz durum, allojenik hematopoietik kök hücre nakli

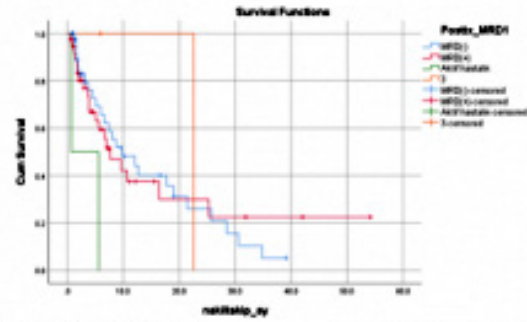
Kaynaklar

- Cheng, Wen-Yan, et al. "Impact of blood count recovery on outcomes of acute myeloid leukemia patients achieving morphologic leukemia-free state." Blood cancer journal 8.6 (2018): 1-5.
- Bloomfield, Clara Derber, et al. "Time to repeal and replace response criteria for acute myeloid leukemia?." Blood reviews 32.5 (2018): 416-425.

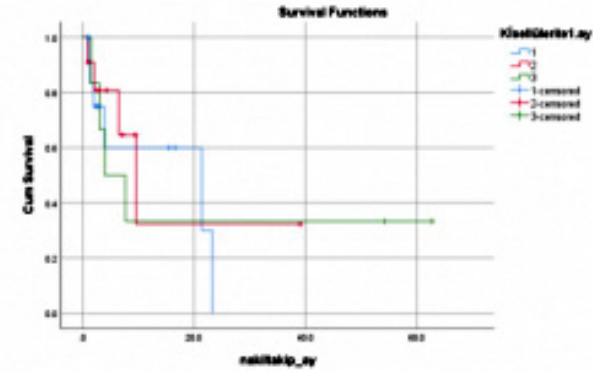
Grafikler



Kemik iliği selülaritesine göre gruplar arası nakil ile nüks arası sağkalım eğrisi p=0.05



1. Ay Kemik iliği MRD durumuna göre gruplar arası sağkalım eğrisi



1. Ay Kemik iliği selülaritesine göre gruplar arası sağ kalım eğrisi p>0.05

Nakil sonrası komplikasyonlar	Sıklık (n%)
Akut GVHD	
Cilt	n=3(%10)
Gastrointestinal	n=2(%7)
Gastrointestinal+cilt	n=3(%10)
Kronik GVHD	
Hafif	n=2(%7)
Orta	n=1(%3)
Fen atak sayısı	
1 atak	n=10(%33)
2 atak	n=13(%43)
3 atak	n=2(%7)
Antifungal tedavi	
Ampirik	n=7(%23)
Premepitif	n=9(%30)
Kanıtlanmış enf	n=2(%7)
İnvaziv fungal enfeksiyon	n=5(%17)
Viral enfeksiyonlar	
Sitomegalovirüs (CMV)	n=13(%43)
Covid-19	n=6(%17)
Transplant ilişkili mortalite	
Enfeksiyon	n=2(%7)
Diğer (yod-gvhd, ani ölüm, TMA)	n=2(%7)

Tablo 1. Hasta özellikleri

Özellikler	Sıklık (n %)	Özellikler	Sıklık (n %)
Tanı		Nakil öncesi son kemik iliği	
AML		Zaman	8-66 gün (median 26)
De Novo	n=26 (%86)	Mag durumu	
İyi sitogenetik	n=6 (%20)	Negatif	n=8 (%27)
Standart sitogenetik	n=18 (%60)	Pozitif	n=11 (%37)
Kötü sitogenetik	n=1 (%3)	Bilinmeyen	n=5 (%17)
Değerlendirilmeyen	n=1 (%3)		
Sekonder	n=2 (%7)	es zamanlı periferik kan	
MDS	n=2 (%7)	hgb (g/dl)	7.3-17.7
		trombosit (10 ⁹ /l)	7-292
		lökoit (10 ⁹ /l)	0.24-10.55
		nötrofil (10 ⁹ /l)	0.02-7.52
Yaş	20-72 (median 49)	HCT-CI	
		Düşük	n=19 (%63)
Cinsiyet		Orta	n=10 (%33)
Kadın	n=12 (%40)	Yüksek	n=1 (%4)
Erkek	n=18 (%60)	Disease risk indeksi (DRI)	
		Düşük	n=3 (%10)
		Orta	n=10 (%33)
		Yüksek	n=15 (%50)
		Çok yüksek	n=2 (%7)
Kök Hücre Kaynağı		Hazırık rejimi yoğunluğu	
Periferik kan	n=28 (%93)	Düşük	n=9 (%30)
Kemik iliği	n=2 (%7)	Orta	n=10 (%33)
		Yüksek	n=11 (%37)
Kök hücre miktarı (10 ⁶ /kg CD34)	2.2-10.55	GVHD profilaksi	
Verici yaşı	20-57 (median 33)	CSA+MTX	n=10 (%33)
		CSA+MMF	n=7 (%23)
		Tacrolimus+MMF	n=12 (%40)
		Siroliimus+mmf	n=1 (%4)
		İmmünesupresyon Skoru	
		Düşük	n=11 (%37)
		Orta	n=9 (%30)
		Yüksek	n=10 (%33)
Kan grubu uyumsuzluğu		Nakil sonrası ilk kemik iliği	
Majör	n=4 (%13)	Zaman	18-77
Minör	n=7 (%23)	Mag durumu	
Majör+minör	n=3 (%10)	Negatif	n=11 (%37)
		Pozitif	n=14 (%46)
		Bilinmeyen	n=5 (%17)
Verici Tipi		Sellülerite	
Tam uyumlu akraba	n=7 (%23)	Hiposellüler	n=12 (%40)
Tam uyumlu akraba dışı	n=9 (%30)	Normosellüler	n=10 (%33)
9/10 uyumlu akraba dışı	n=5 (%17)	Hipersellüler	n=5 (%17)
Haploidentik	n=9 (%30)	Bilinmeyen	n=3 (%10)
Nakil öncesi tedaviler		Nakil öncesi son kemik iliği	
Venetoçlaç tabanlı	n=6 (%20)	es zamanlı periferik kan	
Hipometile edici	n=4 (%13)	hgb (g/dl)	6.9-13.1
Flt-3 inh. Tabanlı	n=4 (%13)	trombosit (10 ⁹ /l)	10-166
		lökoit (10 ⁹ /l)	0.05-9.76
		nötrofil (10 ⁹ /l)	0.02-4.77
Nakil öncesi fungal profilaksi		engraftman günü	
Flukonazol	n=17 (%57)	nötrofil	10-32
Posakonazol	n=5 (%17)	trombosit	9-33

Tablo 2. Nakil komplikasyonları

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-54

Referans Numarası: 178

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN AML VE MDS TANILI HASTALARDA SKORLAMALARIN SAĞKALIMA ETKİSİ

Gül Yavuz Ermiş¹, Hülya Yılmaz¹, Cemalettin Öztürk¹, Ekin Kırçalı¹, Derya Koyun¹, Bülent Karakaya¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Meltem Kurt Yüksel¹

¹Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Allojenik kök hücre nakli sırasındaki hastalığın tipi ve durumu nakil sonrası sağkalımın en önemli ve en güçlü belirleyicisidir. Yaş, performans durumu, eşlik eden hastalıklar da nakil sonrası sağkalımı etkilemektedir.

Amaç: Allojenik kök hücre nakli yapılan AML ve MDS tanılı hastalarda skorlamaların sağkalıma etkisini göstermektir.

Hastalar ve Yöntem: 2015-2021 yılları arasında AML ve MDS tanıları ile AKHN yapılmış 152 hasta ile yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. AML tanılı hastalar ELN 2017, MDS tanılı hastalar R-IPSS skoruna, hazırlık rejimi yoğunluğu (TCİ) kemoterapötik ilaçların EBMT ve CIBMTR tarafından belirlenen miyoablatif dozlarına göre 3 gruba ,hastalık risk indeksi (DRİ) yaş, hazırlık rejim yoğunluğu, kök hücre kaynağı ve verici tipine bakılmaksızın düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olmak üzere dört grupta sınıflandırılmıştır (1,2). Hematopoietik kök hücre komorbidite indeksi (HSCTİ) ve doğu kooperatif onkoloji grubu (ECOG) performans durumuna bakıldı. Verilerin analizi SPSS v. 28 paketi ile, sağkalım analizi Kaplan Meier sağkalım analizi ile hesaplandı.

Bulgular: Hastaların özellikleri ve nakil sonrası komplikasyonlar tablo 1 ve 2 de yer almaktadır.

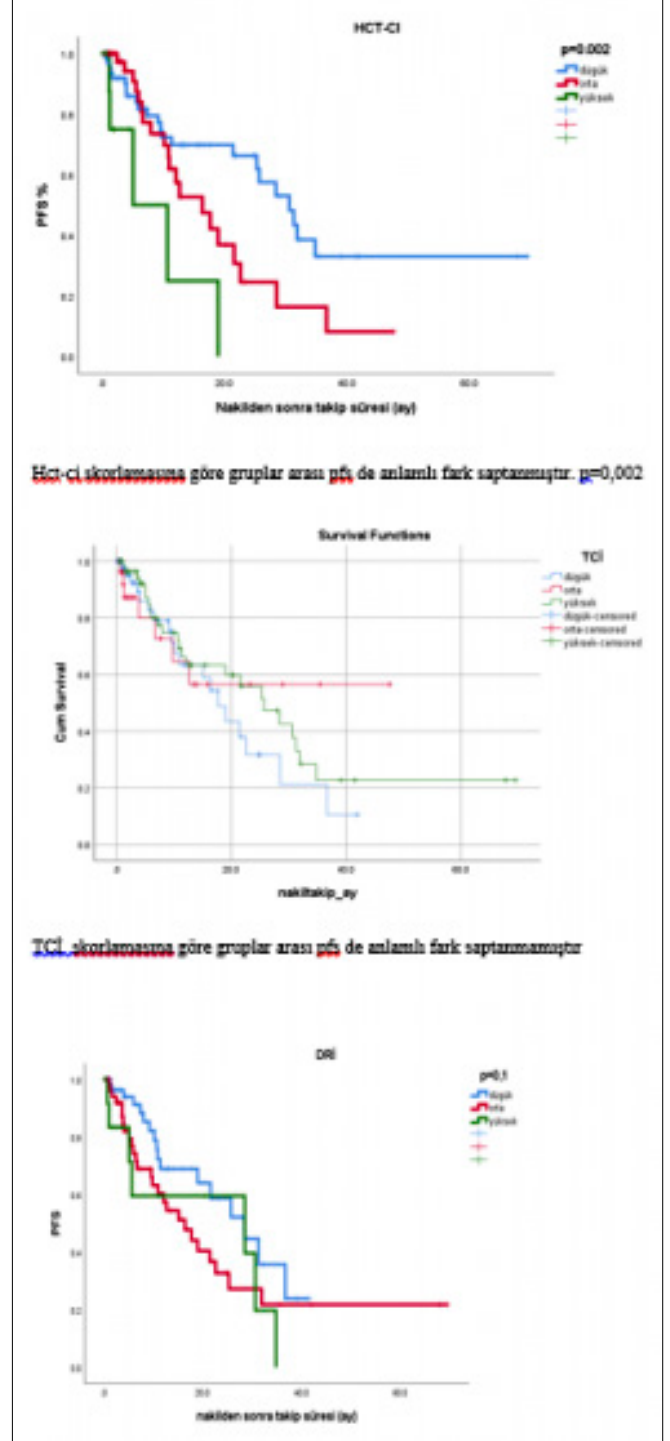
Sonuç: Hct-ci skorlamasına göre gruplar arası pfs de anlamlı fark saptanmıştır. (p=0,002). TCİ ve DRİ skorlamasına göre gruplar arası pfs de anlamlı fark saptanmamıştır. HCTİ orta DRİ yüksek ve çok yüksek grubu diğer gruplara göre anlamlı sağkalım farkı saptanmıştır (p=0,018). HCTİ yüksek DRİ yüksek ve çok yüksek grubu diğer gruplara göre anlamlı sağkalım farkı saptanmıştır (p=0,001).

Tartışma: DRİ, TCİ, HSCTİ skorlamalarının değerlendirilmesi AKHN sonrası sağkalımı belirlemede önemlidir.

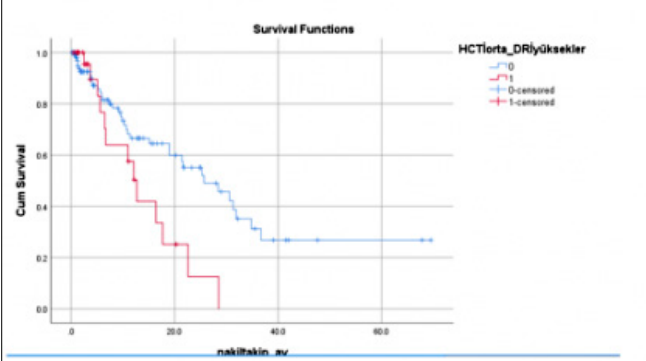
Anahtar kelimeler: hastalık risk indeksi , komorbidite skoru ,hazırlık rejimi yoğunluğu

Kaynaklar

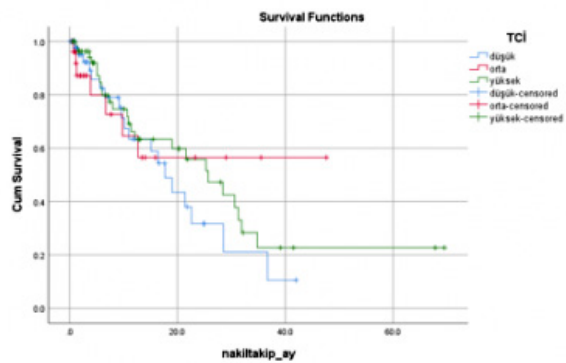
- 1- Spyridonidis A, Labopin M, Savani BN, Niittyvuopio R, Blaise D, Craddock C, Socié G, Platzbecker U, Beelen D, Milpied N, Cornelissen JJ, Ganser A, Huynh A, Griskevicius L, Giebel S, Aljurf M, Brissot E, Malard F, Esteve J, Peric Z, Baron F, Ruggeri A, Schmid C, Gilleece M, Gorin NC, Lanza F, Shouval R, Versluis J, Bug G, Fløisand Y, Ciceri F, Sanz J, Bazarbachi A, Nagler A, Mohty M. Redefining and measuring transplant conditioning intensity in current era: a study in acute myeloid leukemia patients. Bone Marrow Transplant. 2020 Jun;55(6):1114-1125.
- 2- Philippe armand, haesook t. kim, brent r. logan, zhiwei wang, edwin p. alyea, matt e. kalaycio, richard t. maziars, joseph h. antin, robert j. soiffer, daniel j. weisdorf, j. douglas rizzo, mary m. horowitz, wael saber;

Skorlamalar grafikler

Skorlama grafikler



HCTI orta DR1 yüksek ve çok yüksek grubu diğer gruplara göre anlamlı **sağkalım farkı** saptanmıştır. $p=0,018$



HCTI yüksek DR1 yüksek ve çok yüksek grubu diğer gruplara göre anlamlı **sağkalım farkı** saptanmıştır. $p=0,001$

Hasta özellikleri ve nakil komplikasyonları

Tablo 1 hasta özellikleri

Özellikler	Sıklık (n %)	Özellikler	Sıklık (n %)
Tanı		HCT-CI	
AML	n=126 (% 83)	Düşük	n=82 (%51)
De Novo		Orta	n=56 (%35)
İyi sitogenetik	n=9 (% 5)	Yüksek	n=14 (%9)
Standart sitogenetik	n=69 (%46)	Değerlendirilmeyen	n=8 (%5)
Kötü sitogenetik	n=15 (%10)		
Değerlendirilmeyen	n=22 (%15)	Dönüşe risk indeksi (DRI)	
Sekonder	n=11 (%7)	Düşük	n=3 (%2)
MDS	n=26 (%17)	Orta	n=74 (%46)
		Yüksek	n=66 (%42)
		Cok yüksek	n=13 (%8)
		Değerlendirilmeyen	n=2 (%1)
Yaş	22-65		
Cinsiyet		Hazırk rejimi yoğunluğu	
Kadın	n=68 (%45)	Düşük	n=60 (%38)
Erkek	n=84 (%55)	Orta	n=33 (%20)
		Yüksek	n=65 (%41)
		Değerlendirilmeyen	n=2 (%1)
Kök Hücre Kaynağı		Gvhd profilakisi	
Periferik kan	n=150 (%94)	CSA+MTX	n=40 (% 25)
Kemik iliği	n=10 (%6)	CSA+MTX +ATG	n=52 (%32)
Verici Tipi		CSA+MTX	n=15 (%9)
Tam uyumlu akraba	n=58 (% 36)	CSA+MTX+ATG	n=20 (%13)
Tam uyumlu akraba dışı	n=46 (%29)	CSA+MTX+Post CY	n=10 (%6)
9/10 uyumlu akraba dışı	n=34 (%21)	Tacrolimus+MTX	n=3 (%2)
Haploidentik	n=22 (%14)	Tacrolimus+Post CY	n=17 (%11)
		Diğerleri	n=3 (%2)
Nakil öncesi hastalık durumu		İmmünyüpresyon Skoru	
Aktif hastalık	n=57 (%36)	Düşük	n=57 (%36)
1. tam remisyonda	n=74 (% 46)	Orta	n=55 (%34)
2. tam remisyonda	n=20 (% 13)	Yüksek	n=47 (%29)
>3 tam remisyonda	n=7 (%4)	Değerlendirilmeyen	n=1 (%1)
Değerlendirilmeyen	n=2 (%1)		

*(CSA+ATG+MTX+sirolimus,tacrolimus+mtx+postcy)

Tablo 2 Nakil sonrası komplikasyonlar

Nakil sonrası komplikasyonlar	Sıklık (n%)
Akut GVHD	39 (% 37)
Kronik GVHD	18 (%11)
Hafif	7 (%4)
Orta	5 (%3)
Ciddi	6 (%4)
Viral enfeksiyon	85 (% 33)
Sitomegalovirüs (CMV)	63 (%39)
Covid-19	22 (%14)
Transplant ilişkili mortalite	21 (%13)
Enfeksiyon	13 (%8)
Enfeksiyon + Gvhd +/veya kanama /kalp yetmezliği	5 (% 3)
Diğer (nörolojik, akciğer, TMA)	3 (% 2)

■ Multipl Myelom

P-55

Referans Numarası: 179

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA ERKEN RELAPS İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERAylin Fatma Karataş¹, Boran Yavuz¹, Elçin Erdoğan Yücel¹, Merve Kaka¹, Fatih Demirkan¹, İnci Alacacıoğlu¹, Mehmet Ali Özcan¹, Güner Hayri Özsan¹¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Multipl myelom, hematolojik malignitelerin %10'unu oluşturan plazma hücrelerinin neoplastik bir proliferasyonu ile karakterize klonal bir hastalıktır. İmmünomodülatör ilaçlar, proteazom inhibitörleri ve deksametazonadan oluşan bir kombinasyonun ardından olog hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) kullanıldığı bir indüksiyon rejimi, uygun hastalarda yeni teşhis edilen multipl myelomun standart tedavisi olarak kabul edilir (1).

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza Ekim 2011-Ağustos 2021 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kök Hücre Nakil Merkezi'nde Olog HKHN yapılan, nakil sonrası 18 ay içinde nüks gelişen 27 hastayı dahil ettik.

Veriler Dokuz Eylül Hematoloji arşivi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS)'nden derlenmiş ve SPSS v.24 (Statistical Package for Social Sciences) ile analiz edilmiştir.

Sonuç: Tanı yaşı ortalama 57 (42-68) ve %52 si erkek (n=14), %48 i kadın (n=13). Hastalar olog HKHN öncesi ortalama 1 sıra tedavi almış (1-3). Tanıda ISS evreleme sistemine göre 9 hasta evre 1, 9 hasta evre 2, 9 hasta evre 3 idi. Hastaların % 43 ünde (n=12) tanıda ekstramedüller hastalık tutulumu mevcuttu. Başvuruda %33 ünde hiperkalsemi (n=9), %19 unda böbrek tutulumu (n=5), %57 sinde anemi (n=16), %75 inde kemik (n=21) tutulumu mevcuttu. Hastaların myelom tipleri Tablo 1 de gösterilmiştir. Hastaların 2 kür tedavi sonrası ve olog HKHN öncesi tedavi yanıtları Tablo 2 ve 3 te gösterilmiştir.

2 hasta 2 kür tedavi sonrası tam remisyon (CR) da olup olog HKHN öncesi yanıtları sırayla parsiyel remisyon (PR) ve progresif hastalık (PD) ,nakil sonrası sırasıyla 5. Ve 6. Aylarda nüks gelişmiştir. Olog HKHN sonrası ortalama 6 (2-17) ayda nüks gelişmiştir. Bu hastaların %63 ünde klinik nüks gelişmiş olup geri kalanında agresif biyokimyasal nüks nedeniyle tedavi başlanmıştır. %25 inde (n=7) nükste ekstramedüller hastalık tutulumu mevcuttu. Bu hasta grubunda olog HKHN sonrası total sağkalım ortalama 32 ay (5-120) dir. Biyokimyasal nüks olan 10 hastanın 3'ünde tanıda ekstramedüller hastalık tutulumu olup olog HKHN sonrası tutulum izlenmedi. Klinik nüks olan 17 hastanın 9'unda tanıda ekstramedüller hastalık tutulumu olup nükste 7 hastada ekstramedüller tutulum gözlemlendi. Hastaların tanı anındaki Kappa/Lambda oranları ortalama 13.84, nüks anında ortalama 13.1 saptanmıştır. Biyokimyasal ve klinik nüks olan hastaların tanı anındaki ve nüks anındaki Kappa/Lambda oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir, daha geniş hasta grubuna ihtiyaç vardır. Klinik nüks olanlarla olmayanlarda progresyonsuz sağkalım karşılaştırıldığında olanlarda median 5 ay, olmayanlarda 8 ay saptanmıştır (Şekil 1). Klinik nüks olanlarla olmayanlarda total sağkalım karşılaştırıldığında olanlarda median 19.2 ay saptanmış olup olmayanlarda ulaşılammıştır (Şekil 2).

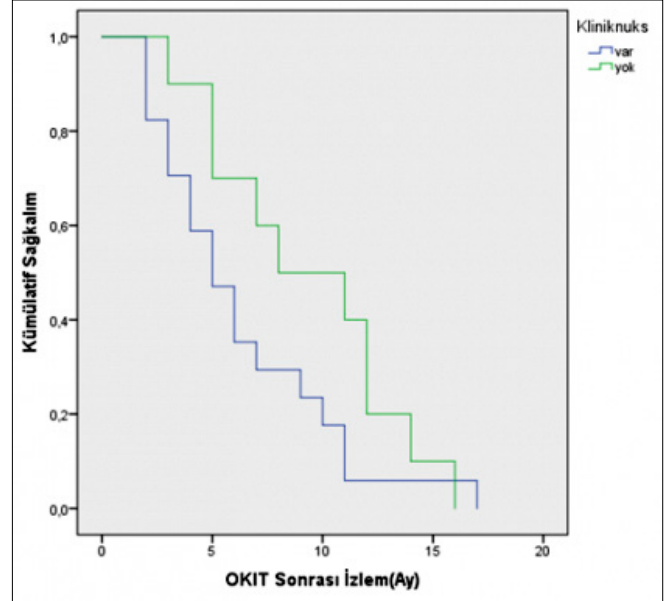
Tartışma: Multiple myelomda olog kök hücre nakli ile progresyonsuz sağkalımın uzadığı bilinmektedir. 2 kür tedavi sonrası CR da olan hastalarda tam yanıtın erken kaybı prognostik önemi açısından yol gösterici olabilir. Klinik nüks olanlarda total sağkalım ve progresyonsuz sağkalım daha kötü seyretmektedir. Biyokimyasal nüksler daha indolen seyir izlenmektedir. %43 hastamızda tanıda ekstramedüller hastalık tutulumu olması bu hastaların erken relaps ile ilişkilendirilebileceğini göstermektedir. Bu hastalarda nakil ve tandem nakil konuları ayrıntılı çalışmalarda incelenmelidir.

Anahtar kelimeler: Olog Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Multiple Myelom, Erken Nüks

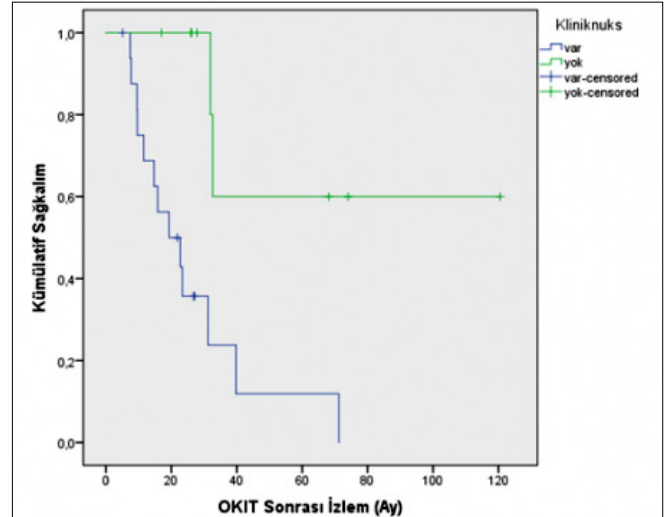
Kaynaklar

Pourmoussa AM, Spielberger R, Cai J, Khosbini O, Farol L, Cao T, Sahebi F. Predictive Factors for Early Relapse in Multiple Myeloma after Autologous Hematopoietic

Stem Cell Transplant. Perm J. 2019;23:19.012. doi: 10.7812/TPP/19.012. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31926575; PMCID: PMC6836627.



Şekil 1. Klinik Nüks Olanlarda ve Olmayanlarda Progresyonsuz Sağkalım



Şekil 2. Klinik Nüks Olanlarda ve Olmayanlarda Total Sağkalım

Tablo 1. Multiple Myelom Tipleri

IgG Lambda	6	22,2
IgG Kappa	7	25,9
IgA Lambda	3	11,1
IgA Kappa	5	18,5
Lambda	2	7,4
Kappa	4	14,8
Total	27	100,0

Tablo 2. 2. Kür Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirmeleri

CR	2	7,1
PR	12	42,9
VGPR	3	10,7
MR	2	7,1
SD	6	21,4
PD	2	7,1
Total	27	100,0

Tablo 3. Otolog HKHN öncesi Yanıt Değerlendirmeleri

CR	1	3,6
PR	13	46,4
VGPR	6	21,4
MR	1	3,6
SD	4	14,3
PD	2	7,1
Total	27	100,0

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-56**Referans Numarası: 48****MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TUTULUMLU POSTTRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIK SAPTANAN OLGU SUNUMU**

Melike Sezgin Evim¹, Fatma Arslan¹, Salih Güler¹, Adalet Meral Güneş¹, Muhittin Bodur², Mustafa Aslier³, Zeynep Yazıcı⁴

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı;

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı;

³Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı;

⁴Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Radyoloji Bilim Dalı

Giriş: Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD); allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda görülebilen, ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tutulumu ise EBV ilişkili PTLD de oldukça nadir görülür ve standart tedavi önerisi bulunmamaktadır.

Olgu Sunumu: 9 yaş erkek olgu, Ekim 2020'de Pro-T akut lenfoblastik lösemi tanısı aldı ve kemoterapisi ALL-BFM-2009 protokolüne göre başlandı. 15. gün kemik iliği M3 olan, PCR-MRD sonucu 33. gün ve 78. gün de pozitif saptanan hastaya HSCT yapılmasına karar verildi. Hastaya akraba dışı 10/10 uyumlu vericisinden Haziran 2021 de periferik kök hücre transplantasyonu yapıldı. Nakil hazırlığı sırasında hastaya etoposid, TBI ve ATG verildi. Hasta GVHD profilaksisi için siklosporin ve metotreksat verildi.

Hastanın posttransplant 5. ayında PCR-MRD negatif, kimerizm %100 idi. İzlemde çoklu tedaviye rağmen ateş yükseklikleri devam eden, nazone konuşma, baş ağrısı, öksürük, burun akıntısı olması üzerine yatırıldı. Paranasal sinüs BT de pansinüzit saptandı. KBB tarafından yapılan endoskopik muayenede sağ nazal kavite posterior kesimde beyaz görünümlü pasajı kapatan nekrotik lezyon izlendi ve biyopsi alındı. Mantar hifine rastlanmadı, yüksek dereceli CD20+, CD30+ B hücreli neoplastik infiltrasyon (germinal merkez dışı/aktive B hücre immünofenotipinde diffüz büyük B hücreli lenfoma? Post-transplant lenfoproliferatif hastalık) ile uyumlu bulundu.

Hastanın EBV DNA PCR kanda 20900 kopya saptandı, EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık tanısı konuldu.

Tutulum açısından yapılan görüntülemelerde; adenotonsiller, supraklavikular bölgede, sağ akciğer alt lob posterobazal segmentte ve sol akciğer alt lob laterobazalde, sağ adrenal bezde, karaciğerde tutulum olduğu görüldü. Kranial MR'da sol frontal ve sağ oksipital loblarda subkortikal yerleşimli sağ kaudat nukleusta ve korpus kallozum spleniumunda

parankimal lezyonlar saptandı. Hastaya IV 375 mg/m² dozunda 1 hafta ara ile 2 kür rituksimab verildi. İkinci kür sonrası nörolojik muayenesinde sağda babinski pozitifliği saptanması ve sol gözde dışa bakış kısıtlılığı'nın artması üzerine çekilen kranial MR'da yeni lezyonların ortaya çıktığı görüldü.

BOS EBV PCR: 13400 kopya saptandı. Hastaya endikasyon dışı onayı alınarak 02.11.2021'de intratekal rituksimab, metotreksat, deksametazon verildi. Ertesi gün, göz hareketlerinin her yönde daha serbest olduğu, babinski lakayt olduğu görüldü. Beşinci kür iv rituksimab ve 3 kür intratekal rituksimab sonrası EBV DNA PCR titreleri BOS'ta ve kanda negatifleşti.

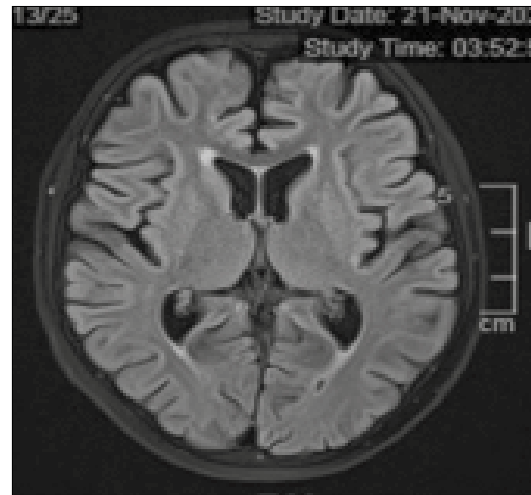
Kontrol kranial MR da korpus kallozumdaki kitlenin tamamen gerilediği, frontaldeki kitlede boyut azalması olduğu ve lezyonların kontrast tutmadığı, difüzyon kısıtlılığı göstermediği saptandı, akciğerdeki, karaciğerdeki ve adrenaldeki nodüllerin kaybolduğu görüldü. Adenotonsiller bölgede yumuşak doku kalınlığının adenoid hipertrofisi ile uyumlu olabileceği düşünüldü, endoskopik muayene yapıldı, öncekine kıyasla adenoid hipertrofide dramatik iyileşme olduğu görüldü. Kalan minimal hipertrofik alandan biyopsi alındı ve biyopsi örneğinde EBV saptanmadı.

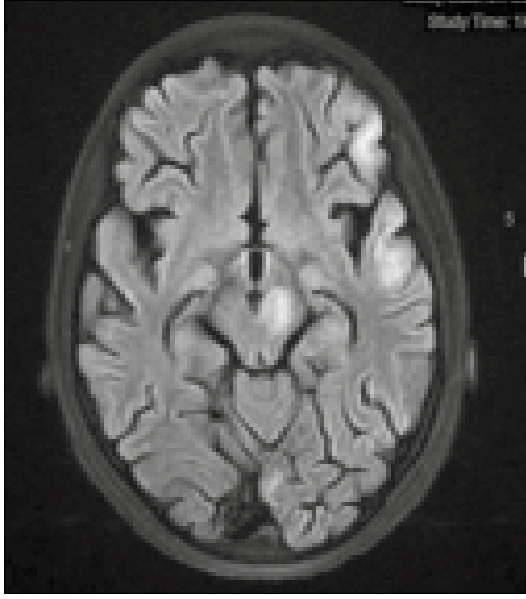
Tedavisi tamamlanan hasta aralıklı olarak BOS ve plazmadan EBV DNA PCR ile takip edilmekte ve halen negatif saptanmakta

Tartışma: Solid organ nakli ve hematopoetik kök hücre nakli sonrasında immünsupresif kullanımı PTLD gelişimine zemin hazırlar. EBV vakaların %90'ından fazlasında saptanır ve en yaygın tutulum yerleri lenf nodları ve ekstra nodal bölgelerdir. ECIL-6 kılavuzuna göre PTLD tanısı ve izleminde EBV DNA PCR; nakil sonrası 1. aydan itibaren , en az 4 ay boyunca, en az haftada bir olarak takip edilmesi önerilmektedir. Haftada bir uygulanan iv rituksimab ve immünsupresyonun azaltılması ile tedavi başarısı %80'e ulaşmaktadır. Sistemik ve intratekal rituksimab ile hastamızda oldukça iyi yanıt aldık.

Sonuç olarak solid organ nakli ya da kök hücre nakli yapılan hastalar PTLD açısından dikkatle izlenmeli ve yüksek riskli hastalarda EBV DNA PCR takibi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: PTLD, EBV, MSS tutulumu

**Tedavi Sonrası**



Tedavi Öncesi



Tedavi Öncesi

■ Lenfoma

P-57

Referans Numarası: 51

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA, GECİKMİŞ TROMBOSİT ENGRAFMANI VE ELTROMBOPAG TEDAVİSİEmel İşleyen¹, Ahmet Kürşad Güneş¹, Gülten Korkmaz¹, Müriyet Seda Aydın¹, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş¹, Gülsüm Özet¹¹Ankara Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

Giriş: Hematopoetik kök hücre nakli (HCT) lösemi, lenfoma, myelomada ve bazı benign hematolojik hastalıklarda uygulanan bir tedavi modalityesidir. Transplantasyon ile bazı hastalıklarda kür şansı elde edilse de transplantasyon ilişkili komplikasyon ve mortalite riski de mevcuttur. Diffüz Büyük B Hücreli Non- Hodgkin Lenfoma'da (DBBHL NHL) birinci basamak tedaviye yanıtı ya da nüks etmiş hastalarda; kurtarma tedavisi sonrasında olog kök hücre nakli, nakle uygun hastalarda standart tedavi yöntemidir. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası uzamış trombositopeni, nakil sonrası non-relaps mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden birisidir. Bu konuda standart bir kılavuz önerisi olmamakla birlikte trombopoetin reseptör agonisti olan eltrombopag ve romiplostim trombosit üretimini artırarak posttransplant uzamış trombositopenide kullanılabilen ajanlardır. Biz bu vakamızda; primer refrakter ileri evre DBBHL tanısı ile OKİT yapılan ve gecikmiş trombosit engraftmanı nedeni ile eltrombopag tedavisi başlanan bir hastayı sunmayı amaçladık.

Olgu: Bilinen bir hastalık ve ilaç kullanım öyküsü olmayan, 59 yaşında erkek hasta Haziran 2020 de boyunda şişlik ve santral diyabetes insipidus kliniği ile başvurdu. Yapılan kemik iliği ve eksizyonel lenf nodu biyopsisi CD 20+ Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma olarak neticelendi. Tanıda santral sinir sistemi, kemik, akciğer ve dalak tutulumu olan hastaya evre 4BS DBBHL NHL tanısı ile R-CHOP protokolü başlandı. Toplam 6 kür R-CHOP tedavisi ve SSS tutulumu için 3 kür yüksek doz metotreksat rejimi uygulanan hastada; tedavi bitimi çekilen PET CT de progresyon saptanması üzerine 2 kür R-DHAP kurtarma tedavisi verildi. 2 kür R-DHAP sonrası tam yanıt elde edilen hastadan, tedavi sonrası G-CSF eşliğinde kök hücre mobilizasyonu yapıldı. BEAM hazırlama rejimi ile 11/6/2021 tarihinde olog kök hücre nakli yapıldı. +21. günde nötrofil engraftmanı gerçekleşti. Ancak OKİT +45. gününde olmasına rağmen trombosit değeri <20 bin olan hastadan etyolojiye yönelik geniş ELİSA, TORCH, brusella, parvovirüs , EBV-PCR, CMV-PCR tetkikleri gönderildi. Enfeksiyon parametreleri negatif saptanan hastaya endikasyon dışı onayı ile eltrombopag 50 mg başlandı. Eltrombopag 50 mg tedavisinin 15. gününde trombosit değeri 50 bine yükseldi. OKİT sonrası 3. ayda PET/CT sonucu tam yanıt ile uyumlu olan hastanın, +104.gününde trombosit değeri 110 bin olup eltrombopag 25 mg/gün ile tedavisine devam edilmektedir.

Tartışma: HCT sonrası uzamış trombositopeni, sık görülen ve etyolojisi multifaktöriyel olan bir komplikasyondur. Sıklıkla sebep enfeksiyonlar, ilaçlar, kötü graft fonksiyonu ya da GVHD den kaynaklanmaktadır ve posttransplant mortalite ve morbiditenin sebeplerindendir. Uzamış izole trombositopeni; +60. günden sonra, trombosit değeri <20x10⁹/L ya da hastanın transfüzyon bağımlı olması olarak tanımlanır. Gecikmiş trombosit engraftmanı ise HCT sonrası >+35 gün olmasına rağmen trombosit değerinin <20x10⁹/L olması şeklinde tanımlanır ve uzamış izole trombositopeni grubunda değerlendirilir. Bizim vakamızın, gecikmiş trombosit engraftmanı ile karakterize, uzamış izole trombositopeni ile uyumlu olduğu düşünülmüştür. Retrospektif vaka serileri ve sınırlı vakanın yer aldığı tek merkez deneyimlerini içeren yayınlarda TPO-RAs tedavisi ile HCT sonrası gecikmiş trombosit engraftmanı olan vakalarda trombosit transfüzyon ihtiyacında azalma olduğu bildirilmiştir. Bizim vakamızda olog kök hücre nakli sonrası gecikmiş trombosit engraftmanı nedeni ile eltrombopag tedavisi başlanmış ve tedavi sonrası 15. günde hastada trombosit replasman ihtiyacı ortadan kalkmıştır. HCT sonrası trombositopenik vakalarda, sekonder sebepler ekarte edildikten sonra gecikmiş trombosit engraftmanı tespit edilen hastalarda eltrombopag kullanımı ile trombosit replasman ihtiyacının giderilebileceği düşünülmektedir. Ancak bu tedavinin standardizasyonu için; daha fazla vaka içeren, randomize/prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Eltrombopag, Uzamış İzole Trombositopeni, Olog Kök Hücre Nakli

■ Akut Lösemi

P-58

Referans Numarası: 53

LÖSEMI İMMÜN Fenotipleme Sonuçlarının Yapay Zeka İle Çalışan Programlarla Değerlendirilmesi

Ayşe Yiğit¹, Hüsnüye Dağdeviren¹, Beste Yüksel Sağcı², Çetin Timur², Nevin Yalman², Gülderen Yanıkaya Demirel¹¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Ad, İstanbul²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı-hematoloji/onkoloji, İstanbul

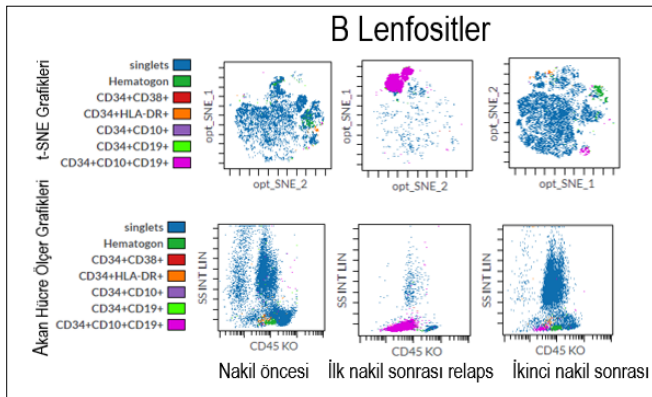
Lösemiler için akan hücre ölçer ile immüno-fenotipleme; tanı, takip, transplantasyon öncesi ve sonrasında remisyon ve engraftman takibinin yapılabilmesi ve ölçülebilir kalıntı hastalık saptanması için vazgeçilmez bir yöntemdir. Kemik iliği örneklerinde yüzey CD10, CD19, CD34, CD38 ve HLA-DR belirteçlerinin incelenmesi, transplantasyon öncesi ve sonrası normal B lenfositler, hematogonlar ve B kökenli blast hücre dağılımını gösterirken, CD14, CD15, CD16, CD33, CD56 ve CD117 gibi myeloid belirteçlerin ve CD3, CD4 ve CD8 gibi T lenfosit belirteçlerinin incelenmesi transplantasyon sonrası remisyon hakkında fikir verir. Günümüzde akan hücre ölçer ile kullanıcı tarafından yapılan işaretlemeler bazen tartışılabilir sonuçlar doğururken, sonuçların iki boyutlu grafiklerle incelenebilmesi bazı olgularda yetersiz kalmaktadır. Günümüzde yapay zeka, özellikle öğrenen makine teknikleri karmaşık akan hücre ölçer verilerini analiz etmek için kullanılmaktadır. CYTOBANK programı içeriğinde sunulan "t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding" (t-SNE) ve "Self-Organizing Map (SOM)" (FlowSOM) yöntemleri ile akan hücre ölçer analizlerinden elde edilen karmaşık ve çok boyutlu veriler kümelenebilir ve iki boyuta indirgenmektedir. t-SNE grafiklerini oluşturan algoritmalar, benzer fenotipteki hücre gruplarını birbirine yakın lokasyonlarda haritalayarak farklı zaman aralıklarında karşılaştırma imkanı sunmaktadır. FlowSOM algoritmasında ise, veriler kendi kendini organize eden bir harita ile minimum mesafeli bir ağaç oluşturur ve bir meta-kümeleme sonucunda hücre gruplarının dağılımını gösterir. Bu çalışmada; B-ALL tanısı ile izlenen beş çocuk hastanın süreç içindeki sonuçları, iki yıllık bir zaman diliminde transplantasyon öncesi ve sonrası kemik iliği örneklerinden yapılan lösemi immüno-fenotipleme analizlerinde rutinde kullanılan analizler ve CYTOBANK programı ile oluşturulan tSNE ve FlowSOM grafikleri ile farklılıkları incelenmiştir. Karşılaştırmalar ekli grafiklerle gösterilmiştir. Sonuç olarak, rutinde hasta tanı ve takibinde kullanımlarının özellikle hastalığın yeniden ortaya çıkışını (relaps) öngörebilme açısından yararlı olduğu; kümeleme analizlerinin hem blast hem de diğer hücre popülasyonları ile ilgili daha kesin ve net bilgiler sundukları saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, İmmüno-fenotipleme, Yapay zeka**Kaynaklar**

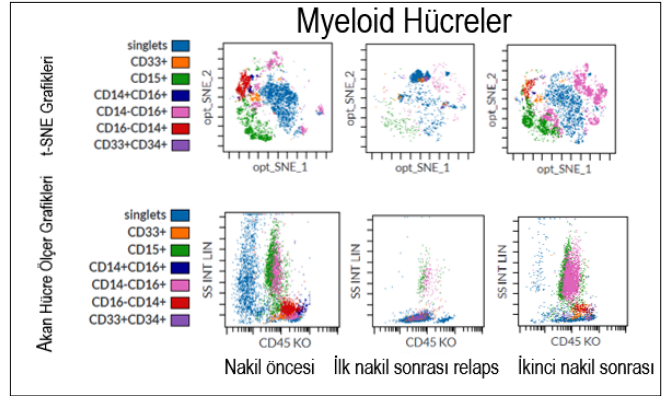
Van Der Maaten L, Courville A, Fergus R, Manning C. Ağaç Tabanlı Algoritmaları kullanarak t-SNE'nin hızlandırılması. J Mach Learn Res. 2014;15(1):3221-45.

Hu Z, Bhattacharya S, Butte AJ. Sitometri Verileri için Makine Öğreniminin Uygulanması. Front Immunol. 2022;12:5703.

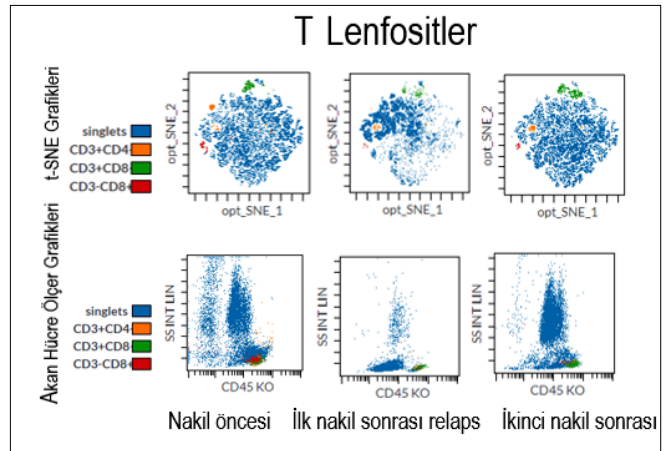
Eshghi ST, Au-Yeung A, Takahashi C, Bolen CR, Nyachienga MN, Lear SP, et al. Konvansiyonel ve t-SNE-tabanlı Kapılama Analizlerinin Nicel Karşılaştırması. Front Immunol. 2019;10:1194.



B lenfositlerin zaman içinde değişimini gösteren tSNE grafiklerinin akan hücre ölçer görüntüleri ile karşılaştırılması.



Myeloid hücrelerin zaman içinde değişimini gösteren tSNE grafiklerinin akan hücre ölçer görüntüleri ile karşılaştırılması.



T lenfositlerin zaman içinde değişimini gösteren tSNE grafiklerinin akan hücre ölçer görüntüleri ile karşılaştırılması.

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

P-59

Referans Numarası: 54

MUKOPOLİSAKKARİDOZ TİP 1 (HURLER SENDROMU) TANILI HASTALARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Çanan Albayrak¹, Davut Albayrak², Işıl Özer³¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bölümü²Samsun Medicalpark Hastanesi Çocuk Hematoloji Bölümü³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma Bölümü

Mukopolisakkaridoz Tip I (MPS I, Hurler Sendromu), alfa-L-iduronidaz enzim eksikliğinden kaynaklanan, dokularda heparan sülfat ve dermatan sülfat birikimi ile karakterize otozomal resesif bir lizozomal depo hastalığıdır. Hastalığın klinik belirtileri nörobilişsel, ortopedik, kardiyak ve pulmoner semptomları içerir. Bu belirtilerin bir sonucu olarak, MPS I'li tedavi edilmeyen hastaların medyan sağkalım yaşı 6,8 yıldır. Enzim tedavisi diğer sistemleri olumlu etkilemekle beraber, kan beyin bariyerini geçememesi nedeniyle nörobilişsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi yoktur. Hematopoetik kök hücre naklinin MPS I'li hastalarda hastalığın seyrini değiştirdiği ve ayrıca yaşam süresini uzattığı ve klinik parametreleri iyileştirdiği gösterilmiştir ve EBMT tarafından MPS I'li 2,5 yaşın altındaki hastalar için tavsiye edilir.

Kliniğimizde hematopoetik kök hücre nakli yapılan üç MPS I'li hasta burada sunulması amaçlanmıştır.

Vaka 1: Oniki aylıkken mukopolisakkaridoz ön tanısıyla sevk edilen erkek hasta MPS I tanısı alarak enzim tedavisine başlanmış, kök hücre nakli için hematoloji bölümüne konsülte edildi. HLA tam uygun verici olarak halası tespit edildi. Ondört aylıkken hazırlık rejimi olarak busulfan, siklofosfamid kullanılarak periferik kök hücre toplanarak allogeneik kök hücre

nakli yapıldı. Venooklüzif hastalık profilaksisi için defibrotid verildi. Graft versus host hastalığı profilaksisi için ATG, metotreksat ve siklosporin aldı. Cilt graft versus host hastalığı için steroid ve mikofenolat mofetil kullanıldı. Enzim tedavisi nakilden sonra altı ay daha kullanıldı, sonra kesildi. Nakilden sonra dokuz yıl oldu, morfolojik olarak normale yakın, okula gidiyor, başarısı normale yakın, kimerizm tam donör olarak devam ediyor.

Vaka 2: Üç aylıkken hidrosefali nedeniyle şant operasyonu geçiren, otuzdokuz aylıkken göbek fıtığı nedeniyle operasyonu planlanırken bizim tarafımızdan koridorda görülen kız hasta MPS I tanısı aldı. Enzim tedavisine başlandı, kök hücre nakli için aile içi HLA tam uygun verici arandı. Annenin teyzesi tam uygun olarak tespit edildi. Kırkiki aylıkken hazırlık rejimi olarak busulfan, siklofosfamid kullanılarak periferik kök hücre toplanarak allogeneik kök hücre nakli yapıldı. Venooklüzif hastalık profilaksisi için defibrotid verildi. Graft versus host hastalığı profilaksisi için ATG, metotreksat ve siklosporin aldı. Gastrointestinal graft versus host hastalığı için steroid kullanıldı. Enzim tedavisi nakilden sonra altı ay daha kullanıldı, sonra kesildi. Hastamız 12 yaşında, nakilden sonra sekiz yıl oldu. Morfolojik olarak hafif kaba yüz görünümü mevcut, az sayıda kelime ile konuşuyor, özel eğitim alıyor, kimerizm tam donör olarak devam ediyor.

Vaka 3: Dokuz aylıkken mukopolisakkaridoz ön tanısıyla sevk edilen erkek hasta MPS I tanısı alarak enzim tedavisine başlanmış, kök hücre nakli için hematoloji bölümüne konsülte edildi. Aile içi HLA tam uygun verici olarak kardeşi tespit edildi. Onüç aylıkken hazırlık rejimi olarak busulfan, siklofosfamid kullanılarak periferik kök hücre toplanarak allogeneik kök hücre nakli yapıldı. Venooklüzif hastalık profilaksisi için defibrotid verildi. Graft versus host hastalığı profilaksisi için ATG, metotreksat ve siklosporin aldı. Enzim tedavisi nakilden sonra altı ay daha kullanıldı, sonra kesildi. Nakilden sonra dört yıl oldu, morfolojik olarak normale yakın, konuşuyor, yürüyor, kimerizm tam donör olarak devam ediyor.

MPS I hastalarına erken yaşta allogeneik kök hücre nakli yapılması; obstrüktif hava yolu hastalığı, hepatosplenomegali, kardiyovasküler fonksiyon, işitme, görme, lineer büyüme ve diğerleri dahil olmak üzere MPS I'in birçok klinik belirtisini iyileştirir. Ömür boyu kullanılacak enzim tedavisinin maliyeti çok yüksektir ve etkisi sınırlıdır. Erken tanı konulması ve erken dönemde allogeneik kök hücre nakli yapılması ucuz ve etkili bir tedavidir.

Anahtar kelimeler: mukopolisakkaridoz, kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, Yabe H, Chinen Y, Boelens JJ, Mason RW, Kubaski F, Horovitz DDG, Barth AL, Serafini M, Bernardo ME, Kobayashi H, Orii KE, Suzuki Y, Orii T, Tomatsu S. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Jul;25(7):e226-e246. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.012. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30772512; PMCID: PMC6615945.

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-60

Referans Numarası: 76

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ALICILARINDA COVID-19 ENFEKSİYONU

Zeynep Tuğba Güven¹, Serhat Çelik¹, Muzaffer Keklik¹, Ali Ünal¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

Giriş: COVID-19 enfeksiyonu, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) alıcılarında olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada merkezimizde takip edilen HKHN alıcılarında COVID-19'un klinik özelliklerini ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Nakil merkezimizde takip edilen ve nakil sonrası COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalar geriye dönük olarak tarandı. Yaş, tanı, donör tipi, greft kaynağı, hazırlık rejimleri ve COVID-19 hastalık şiddeti gibi özellikler kaydedildi.

Tartışma: Çalışmaya COVID-19 tanısı konan 76 HKHN alıcısı dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 55 (aralık, 20- 73) ve 41'i (%54) erkekti. Kök hücre naklinden COVID-19 tanısına kadar geçen medyan süre 26 aydı (3-146). Hastaların 43'ü (%57) otolog HKHN alıcısı iken 33'ü (%43) allojenik HKHN alıcısıydı. 33 allojenik nakil alıcısından 5'i (%15) nakil sonraki 6 ay içinde immünsupresyon alıyordu. Hastaların çoğu (%88)

hematolojik hastalık nedeniyle remisyondaydı. Hastalık şiddeti açısından değerlendirildiğinde; 76 hastanın 14'ünde (%18) hafif hastalık şiddeti, 10'unda (%13) mekanik ventilasyon gerektiren ciddi hastalık vardı. 52 hasta tedavi olarak favipiravir kullanırken, 21 hasta steroid ve favipiravir kombinasyonunu kullandı. 3 (%4) hastaya konvelesan plazma verildi. On (%13) hasta COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi. Bu hastaların 5'i otolog nakil alıcıları ve 5'i allojenik nakil alıcılarıydı. COVID-19 teşhisinden 30 gün sonra, alıcılar için genel sağkalım %90'dı. Hastalık durumu, tüm alıcılar arasında daha yüksek ölüm riski ile ilişkilendirildi (p=0.018). Ölen 10 hasta değerlendirildiğinde, COVID-19 teşhisi konduğunda 4 tanesi aktif hematolojik kansere sahipti.

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonu, hematopoietik kök hücre alıcılarında korkulan bir durumdur. Nakil alıcıları mümkün olduğunca COVID-19 hastalarıyla temastan kaçınılmalı ve rutin hijyen uygulamalarını dikkatli bir şekilde sürdürmelidir. Aktif hastalığı olan hastalar mortalite açısından daha yüksek risk grubundadır

Anahtar kelimeler: COVID-19, kök hücre nakli

Akut Lösemi

P-61

Referans Numarası: 59

RELAPS JMML'DE YENİ BİR YAKLAŞIM: AZASİTİDİN KÖPRÜ TEDAVİSİ VE TÜM VÜCUT IŞINLAMANIN KULLANILDIĞI İKİNCİ NAKİL

Nilgün Eroğlu¹, Yeter Düzenli Kar¹, İbrahim Eker¹

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

Giriş: Juvenil myelomonositer lösemi (JMML), RAS yolu mutasyonlarının neden olduğu, kötü prognoz ile seyreden çocukluk çağının nadir lösemilerindendir. JMML için tek küratif tedavi allojenik hematopoietik hücre nakli (HKHN) olmakla birlikte; vakaların yaklaşık üçte birinde nakil sonrası nüks olur (1). Nakil sonrası relaps olan JMML vakalarında optimal tedavi yaklaşımı belirsizdir. Burada Azasitidin köprü tedavisi ve tüm vücut ışınlamanın kullanıldığı ikinci HKHN tedavisi ile komplet remisyon ve tam kimerizm elde edilen, ilk nakil sonrası çok erken relaps gelişen JMML'li olguyu sunarak, bu tür vakalarda nakil öncesi epigenetik tedavilerin kullanımının tedavi başarısına etkisi olabileceğine dikkat çekmek istedik.

Olgu: Ekim 2019'da respiratuvar distres, masif hepatosplenomegali, lökositoz, monositöz kliniği ile başvuran, kemik iliğinde %10 oranında blast ve monositik ve granülositik seri hücrelerinde displastik değişiklikler saptanan 2,5 yaşındaki kız hastada, JMML ön tanısı ile yapılan genetik incelemelerde, hem kemik iliğinden, hem de bukkal bölgeden alınan saliva örneğinde NRAS Heterozigot c.38G>A (p.Gly13Asp) mutasyonu saptandı. BCR/ABL1 füzyon geni negatif olan, anne ve babasında mutasyon saptanmayan hastaya bu bulgularla de novo germline N-RAS mutasyon pozitif JMML tanısı konularak Ekim 2020'ye kadar spontan remisyon açısından takip edildi. Kliniği progresyon gösteren olguya Aralık 2020'de tam uyumlu kız kardeşinden HKHN yapıldı. Hazırlama rejimi olarak busulfan, siklofosfamid ve melfelan kullanılan hastaya kemik iliği kaynaklı 5,2 x 10⁶/kg CD34+ kök hücre verildi. Siklosporin ve methotrexate ile graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisi uygulanan hastada, engraftman olmayıp otolog rekonstitüsyon gerçekleşti. Takiplerinde genetik bulguları sebat eden ama hematolojik olarak normal olan ve organomegalisi düzelen hastada, nakil sonrası 3.ayda lökositoz, monositoz ve masif hepatosplenomegali ile JMML relapsı gelişti. Hastaya 28 günde bir olacak şekilde 3 kür 75 mg/m²/gün, 7 gün süreyle azasitidin tedavisi verildi. Moleküler bulguları sebat eden fakat hematolojik ve klinik bulguları gerileyen hastaya, Ağustos 2021'de aynı vericiden kemik iliği ve periferik kök hücre kaynaklı ikinci nakil yapıldı. Hazırlama rejimi olarak total vücut ışınlaması (TVI) (Toplam 12 Gy; 2x2 Gy, 3 gün), Fludarabin (Toplam 150 mg/m²; -8,-7,-6,-5,-4. günlerde, toplam 5 gün, 30mg/m²/gün), Tiotepa (Toplam 5 mg/kg; -2. Günde) kullanılan hastaya, 10,5 x 10⁶/kg CD34+ kök hücre verildi. Sadece siklosporin ile GVHH profilaksisi uygulanan hastada +9. günde trombosit engraftmanı, +14. gününde myeloid engraftmanı oldu. +30. günde hastada grade 3 gastrointestinal akut GVHH gelişti. Metilprednizolon, budesonid ve ruxolitinib tedavilerine yanıt alınamayan hastaya, ekstrakorporeal fotoferez tedavisi başlandı. Haftada iki gün uygulanan, toplam 20 seans

sonrasında GVHH tamamen kontrol altına alındı. Halen nakil sonrası 6. ayda olan hastanın, tam donör tipi kimerizm ve komplet hematolojik, klinik ve moleküler remisyonda takibine devam edilmektedir.

Sonuç: JMML hastalarında aktif hastalık varlığında nakile gidilmesi, transplant ilişkili mortalite oranlarının artmasına ve naklin başarı şansının düşmesine neden olmaktadır. HKHN öncesi hematolojik ve moleküler remisyonu indüklediği ve antilösemik alloimmüniteyi artırdığı bildirilen bir DNA hipometile edici ajan olan 5-azasitidin JMML'de nakil öncesi kullanımı, son yıllarda literatürde özellikle yeni tanı hastalarda ve ilk nakil öncesi önerilmektedir (2). Bu vakalarda 5-azasitidin köprü tedavisi ile nakil öncesi komplet remisyona sağlanan vakalar olduğu gibi, kısmi yanıt alınan veya yanıt alınamayan vakalar da bildirilmektedir. Relaps JMML'de, en az 3 kür 5-azasitidin köprü tedavisi ve TVI, fludarabin ve tiotepadan oluşan hazırlama rejimi ardından, mega doz CD34+ kök hücre uygulanarak yapılan ikinci HKHN ile başarılı sonuçlar elde edilebilir.

Ahahtar kelimeler: Juvenil myelomonositer lösemi, kök hücre nakli, azasitidin

Kaynaklar

1. Eleni Louka, Benjamin Povinelli, Alba Rodriguez-Meira. Heterogeneous disease-propagating stem cells in juvenile myelomonocytic leukemia. J. Exp. Med. 2021 Vol. 218 No. 2.
2. Franco Locatelli, Mattia Algeri, Pietro Merli. Novel approaches to diagnosis and treatment of Juvenile Myelomonocytic Leukemia. Expert Rev Hematol. 2018 Feb;11(2):129-143.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-62

Referans Numarası: 60

HAPLOİDENTİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ (HKH) NAKLİ SONRASI COVID-19 İLİŞKİLİ MAKÜLOPAPÜLER DÖKÜNTÜLER

Ali Zeki Bedir¹, Nevin Yalman¹, Çetin Timur¹, Aydın Sav², Mustafa Asım Yörük¹

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kit Ünitesi

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Abd

SARS-CoV-2, akciğer alveolar epitel hücreleri, ince bağırsak enterositleri ve damar sisteminin yanı sıra nörolojik, endokrin ve kardiyak sistemlerde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü yoluyla hücrelere girebilen bir RNA virüsüdür. Son literatürler, ACE2'nin deride de bulunduğunu öne sürmekte ve bu da COVID-19 enfeksiyonun bazı dermatolojik belirtilerini açıklayabilmektedir. Bazı olgu sunumlarında, dermatolojik bulguların solunum semptomlarından önce ortaya çıkabileceği görülmektedir; çalışmaların çoğunda, Covid-19 bulgularından birkaç gün sonra cilt belirtilerinin ortaya çıktığı gözlenmektedir. Bu yazımızda haplo-identik nakil sonrası +123. günde Covid-19 PCR testi pozitif tespit edilen, solunum sistemine yönelik herhangi şikayet ve semptomları göstermeyen, ancak ardından 3-4 gün sonra derisinde makülopapüler döküntüler gelişen hastamızı sunacağız.

Olgu: Pre-B ALL Ph+ tanılı (7 yaş, erkek) hasta 1. matched unrelated donor (MUD) nakil sonrası relaps geliştirdi. Relaps HR ALL protokollerine uygun kemoterapi aldıktan sonra 2. haploidentik HKH nakli yapıldı. Nakil sonrası +15. gün lökosit engraftmanı gözlemlendi. +16. gün trombosit engraftmanı gözlemlendi. Herhangi bir sorunu olmayan ve takip altında olan hasta +123. günde ailesinde üst solunum yolu semptomları bulunması üzerine SarS-CoV-2 PCR testi alındı ve pozitif tespit edildi, solunum sistemiyle ilgili herhangi bir bulgusu yoktu. Üç gün sonra hasta vücudunda kızarıklık şikayeti ile başvurdu. Hastanın özellikle gövdede yaygın pembe eritematöz döküntü tespit edildi. Bu döküntüler iki gün sonra hafif kahverengi renk değişikliği de olan makülopapüler ekzanteme dönüştü (Resim 1) ve kaşıntı başladı; avuç içi ve ayak tabanlarında döküntü görülmedi; 6 gün sonra makülopapüler ekzantem yapısına psöriaziform görünüme eklendi (Resim 2).

Hastanın tetkikleri yapıldı, kan sayımında özellik yoktu. Biyokimyasal tetkiklerinde ALT: 331 U/L, AST: 274 U/L, GGT: 461 U/L, T.Bil: 1.27 mg/dL, D.Bil: 1.15 mg/dL idi. Viral seroloji olarak HBsAg: Negatif, HBeAg: Negatif, Anti-HBs: Pozitif, Anti-HBc: Negatif, Anti-HBe: Negatif, Anti-HCV: Negatif, Anti-HAV IgM: Negatif, Anti-HAV total: Pozitif, EBV VCA IgG: Pozitif, EBV VCA IgM: Negatif, CMV IgM: Negatif, CMV IgG: Pozitif, Parvovirus B19

IgM: Negatif, Rubella IgG: Pozitif, Rubella IgM: Negatif, Sars-COV IgM: 12.52(pozitif), Sars-COV IgG: 11612.9 (pozitif) bulundu.

Döküntüler Graft versus Host Hastalığı (GVHH) ve viral döküntüler ile ayırıcı tanıya gidebilmek üzere deri biyopsisi alındı. Hastanın deri biyopsisinde: Seyrek melanofajlar, yüzeysel perivasküler poliklonal lenfositler, seyrek ekstrasvaze eritrosit debris saptanan dermatopatolojik bulgular GVHH'nda beklenen vakuoler interfaz dermatiti veya kütanöz vaskülit ile uyumlu değildir (Figür 1). Kütanöz vaskülitte eklenen lökositoklastik veya non-lökositoklastik bulgular yoktur.

COVID-19 pozitif olan hastanın dermatopatolojisi literatür bilgileriyle karşılaştırıldığında yüzeysel perivasküler dermatit ile uyumlu olan bulgularla örtüşmektedir. Hastamızın döküntüleri klinik, seroloji ve deri biyopsi verileri ile birlikte değerlendirildiğinde Covid-19 viral döküntüleri ile uyumlu bulundu. Hastaya dermatolog tarafından Psorcutin ile Ectopix krem tedavisi başlanmış ve deri lezyonlarının gerilediği görülmüştür.

Sonuç: Covid-19 enfeksiyonu sıklıkla solunum sistemini etkileyen bir hastalık olup, döküntülerle, gastrointestinal sistem bulgularıyla multisistemik bir tutulum yapmaktadır. HKHN yapılmış hastalarda GVHH sıklıkla döküntülerle karşımıza çıkmakta, döküntüyle başlayan bu süreç gastrointestinal komplikasyonların ilavesi sistemik tutulumu kadar gidebilmektedir. GVHH'nın kontrol altına alınmasında erken tanı ve tedavi çok önemlidir. HKHN sonrası gelişebilen deri döküntülerinde hastanın GVHH ile viral hastalıklar ile arasında ayırıcı tanıya varmak ve uygun tedavisinin verilmesi önemlidir.

Ahahtar kelimeler: GVHD, Covid-19, Döküntü

Kaynaklar

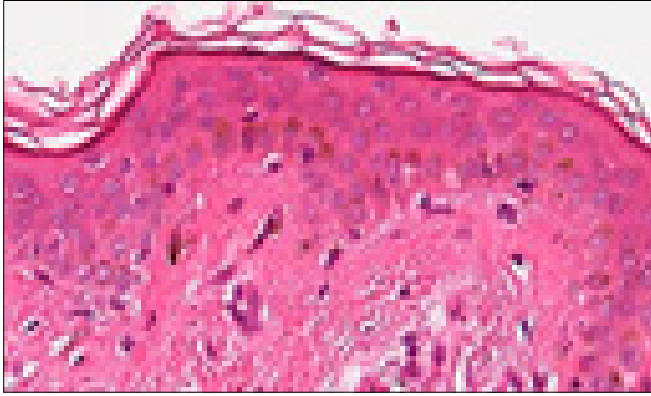
- 1-Fattori A, Cribier B, Chenard MP, Mitcov M, Mayeur S, Weingertner N. Cutaneous manifestations in patients with coronavirus disease 2019: clinical and histological findings. Hum Pathol. 2021 Jan;107:39-45. doi: 10.1016/j.humpath.2020.10.011.
- 2- Wang D, Yin Y, Hu C, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan. China Crit Care. 2020; 24(1):188.
- 3- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol. 2020; 183:3-4.
- 4- Elmas ÖF, Demirbaş A, Özyurt K, Atasoy M, Türsen Ü. Cutaneous manifestations of COVID-19: A review of the published literature. Dermatol Ther. 2020 Jul;33(4):e13696. doi: 10.1111/dth.13696.
- 5- Estebanez A, Perez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, Garcia-Vazquez A, Ramon MD. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Jun;34(6):e250-e251. doi: 10.1111/jdv.16474
- 6- Uwe Wollina, Ayşe Serap Karadağ, Christopher Rowland-Payne, Anca Chiriac, Torello Lotti. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. Dermatol Ther. 2020 Sep;33(5):e13549. doi: 10.1111/dth.13549.



Resim 1. Gövdede makülopapüler ekzantem



Resim 2. Makülopapüler ekzanem ve psöraziform görünüm



Figür 1. Normal epidermis ve altında papiller dermiste bulunan birkaç makrofaj (HE, x200)

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-63

Referans Numarası: 78

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNİN YEDİNCİ AYINDA GELİŞEN, GANSİKLOVİRE DİRENÇLİ CİDDİ SİTOMEGALOVİRUS ENTERİTİSema Aylan Gelen¹, Emine Zengin¹, Nazan Sarper¹, Uğur Demirsoy², Ayşen Uncuoğlu³, Ayşe Burcum Sertel³, Selim Öncel⁴¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı³Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı⁴Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

Giriş: Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli (AHKN) sonrası sitomegalovirus (CMV) reaktivasyonu gelişebilir, organ tutulumlarına ve hasarına yol açabilir. CMV enteritinin gastrointestinal sistem (GİS) graft versus host hastalığı (GVHH) ile de ayırıcı tanısı gerekir.

Olgu: Relaps Anaplastik Large Cell Lenfoma tanısı ile tam uyumlu kardeş vericiden AHKN yapılan 15 yaşında erkek hastada akut ve kronik GVHD gelişmemişti ve siklosporin A sonlandırılmıştı. Naklin +7. ayında ishal, yağlı dışkılama ve 9 kg ağırlık kaybı nedeniyle yatırıldı. Kan örneğinde CMV-PCR negatif ve tam kan sayımı normaldi. GİS GVHH ön tanısı ile bağırsak biyopsisi planlandı. Nazal ve farinks sürüntüsünde COVID-PCR pozitif saptanarak biyopsi ertelendi. Nakil öncesi donör CMV IgM negatif, IgG pozitif ve hasta CMV IgM negatif, IgG pozitif idi. GİS GVHD ön tanısı

ile sıvı elektrolit dengesi yakından izlendi, metil prednizolon 1,5 mg/kg/gün ve budesonid başlandı. İshal miktarı 500-800 ml/gün arasında seyretti. Yatışının 20. gününde COVID-PCR negatifleşti, dışkı ile kayıp arttı (1000-1500 ml/gün), oral beslenmesi azaldı, total parenteral nütüryon ve loperamid HCL tedaviye eklendi. Endoskopik biyopsi örneklerinde ülsera özefajit, terminal ileumda ülser, kronik aktif inflamasyon, ödem ve mukozal yüzeylerde belirgin kayıp ile inflamasyon alanlarında inklüzyon cisimleri görülerek (Resim 1 endoskopi) CMV koliti ile uyumlu bulundu (Resim 1). Bağırsak mukoza biyopsisinde CMV-PCR 290.000.000/kopya ve eş zamanlı kanda CMV-PCR 120.000.000/kopya saptandı. Yapılan MR enteroklizis görüntülemesinde mide duodenum, jejunum, ileum ve tüm kolon segmentlerinde diffüz duvar kalınlık artışı ile karakterize (tam kat tutulum) gastrit, enterokolit bulguları ve mezenterin heterojen olduğu rapor edildi (Resim 2). CMV koliti tanısı kesinleşen ve GVHH dışlanan hastaya iv gansiklovir başlandı. Budesonid sonlandırıldı, steroid tedavisi azaltılarak 35. günde sonlandırıldı. Gansiklovirin ikinci haftasında plazmada CMV-PCR negatifleşmesi ve ishal miktarının azalması nedeniyle oral valgansiklovire geçildi. Ancak valgansiklovirin 8. gününde ishali artınca (2000-3000 ml/gün) tekrar gansiklovire geçildi. Bağırsak mukozası şerit halinde dökül-mekteydi (Resim 3). Bağırsak mukozasında CMV-PCR 5360/kopya, eş zamanlı kan örneğinde ise 54/kopya geldi. İshalin 4000-5000 ml/gün'e ulaşması nedeniyle Foskarnetin tedaviye eklenmesi istendi; Foskarnet gansiklovir+valgansiklovirin 62.gününde temin edilerek başlanabildi. Foskarnetin 10.gününde hastanın klinik bulgularının belirgin düzelmesi, dışkılamasının azalması ve CMV PCR örneklerinin negatifleşmesi üzerine gansiklovir kesildi, foscarnet tedavisi 6 haftaya tamamlandı.

Tartışma: AKHN nedeniyle bağışıklığı baskılanmış hastalarda CMV reaktivasyonu ve ciddi enfeksiyonlar gelişebilmektedir. GİS tutulumu olduğunda, en sık kolon tutulumla birlikte, duodenum, mide ve özofagus da tutulabilir. Bu olgu, AKHN sonrası immünsupresif tedavinin sonlandırıldığı olgularda dahi ciddi CMV enfeksiyonu gelişebileceğini göstermiştir. Tanıda altın standart CMV enfeksiyonuna özgü inklüzyonların doku örneklerinde gösterilmesidir.

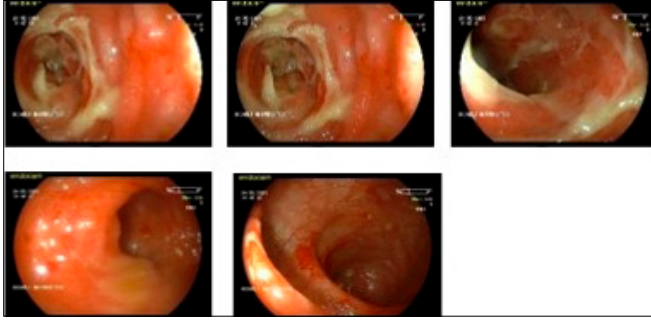
CMV enfeksiyonlarında %10'a varan oranlarda antiviral direnç gözlenebilir. Olanak varsa CMV UL97 ve UL54 mutasyonları aranmalıdır. Tedavide gecikme viral yükte artışa sebep olabilir. İki haftalık tedaviye rağmen bulguların gerilememesi, CMV-PCR kopya sayısında artışı ilaç direncini akla getirmelidir. Hastada gansiklovir tedavisine direnç düşünülerek, Foskarnet tedavisine geçilmiş ve hastanın klinik bulguları düzelmiş, MR enteroklizis görüntülemesinde iyileşme saptanmış ve CMV-PCR negatifleşmiştir. Maribavirin, letermovir, cidofovir, brincidofovir ve adaptif hücresel tedavi yaklaşımı da diğer seçeneklerdir.

Sonuç: CMV reaktivasyon AHKN hastalarında önemli bir sorundur. Preemptif tedavi için izlem sürdürülmelidir. Organ tutulumlarında ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Sadece kan örneklerinde değil, tutulumun olduğu doku örneklerinde de CMV-PCR çalışılmalıdır.

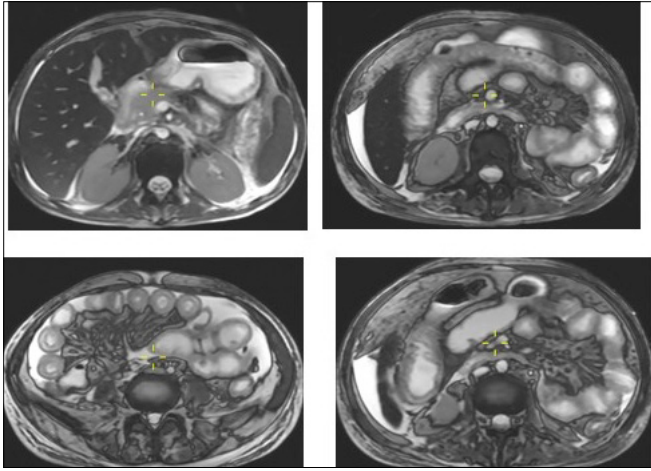
Anahtar kelimeler: CMV enteriti, GVHH, Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli

Kaynaklar

- Massoud R, Assi R, Fares E, Haffar B, Charafeddine M, Kreidieh N, Mahfouz R, Kanj SS, El Zakhem A, Kharfan-Dabaja M, Bazarbachi A, El Cheikh J. Cytomegalovirus reactivation in lymphoma and myeloma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. J Clin Virol. 2017;95:36-41. 61
- El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. Blood. 2016;128(23):2624-2636.92.
- Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, Finke J, Cordonnier C, Link H, Ljungman P; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2002;99(4):1159-64.
- Maertens J, Cordonnier C, Jaksch P et al. Maribavir for preemptive treatment of cytomegalovirus reactivation. N Engl J Med 2019;381:1136-47.v



Resim 1. GIS endoskopi ve kolonoskopi görüntüleri: ülser eözefajit, terminal ileumda ülser, kronik aktif inflamasyon, ödem ve mukozal yüzeylerde belirgin kayıp ile inflamasyon alanlarında inklüzyon cisimleri



Resim 2. MR Enterokolitis bulguları: mide duodenum, jejunum, ileum ve tüm kolon segmentlerinde diffüz duvar kalınlık artışı ile karakterize (tam kat tutulum) gastrit, enterokolit bulguları ve mezenterin heterojen olduğu gözlenmektedir.



Resim 3. İshalle birlikte şerit halinde dışkıda bağırsak mukozası

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-64

Referans Numarası: 80

ALLOGENİK HEMATOPOİETİK HÜCRE NAKLİ SONRASI SKLERODERMATOZ TİP GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI :OLGU SUNUMU

Handan Haydaroğlu Şahin¹, Derviş Murat Akkurd¹, Abdi İbrahim Halil Sönmez¹, Ali Tekbaş¹, Zeynep Kaçmaz¹, Vahap Okan¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

Giriş: Akut ve kronik graft-versus-host hastalığı (aGVHD, kGVHD) gelişimi allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (AHST) ten sonra önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1,2). Deri, gastrointestinal sistem ve karaciğer başlıca tutulan organlardır (3). Kronik GVHD (kGVHD), hastalığın önemli bir komplikasyonu olup AHST ve uzun süreli hayatta kalanların %50'sinden fazlasını etkiler (4). kGVHD, morfeaya benzeyen dermal skleroz plakları ve nihayetinde jeneralize skleroderma, sıklıkla eklem kontraktürleri ile sonuçlanır(5). Bununla birlikte, skleroderma dönemine ilişkin çok az veri mevcuttur. Biz de allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası kronik dönemde sklerodermatöz tip graft-versus-host hastalığı gelişen bir olgumuzu sunarak literatüre katkı sunmak istedik.

Olgu: E.K. , 61 yaş , kadın hasta , Şubat 2015 de Akut Myeloid Lösemi tanısı alan hasta 12. 08.2015 de Allojenik kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası 133. günde cilt döküntüleri olan hastaya kronik cilt GVHD açısından steroid tedavisi başlandı. Steroid 4 mg dozunda tedavi altında Mayıs 2016'da cilt döküntüsü artması üzerine yapılan biyopsi sonucu: Grade 3 cilt GVHD tanısı konuldu. 3 gün 5mg/kg/gün dozunda pulse steroid tedavisi verildi. Sonrasında Temmuz 2016'da ekstrakorporeal fotoferez tedavisi başlandı. 6 aylık tedavi uygulandı. Aralık 2016'da steroid kesildi , mikofenolat mofetil(MMF) devam edildi. Temmuz 2017 de cilt döküntüleri tekrar olan hastaya prednol 32 mg/gün/po. tedavisi tekrar başlandı. Prednol dozu 4 mg/gün'e kadar düşülebildi. Kasım 2018 de cilt döküntüleri/sertleşmesi tekrar alevlenen hastanın grade 4 cilt GVHD ile steroid dozu artırıldı. Kontrol biyopsisi kronik cilt GVHD ile uyumlu geldi. Steroid yeterli yanıt alınamayan ,steroid ve MMF altında cilt bulguları artan hasta, steroid bağımlı kronik cilt GVHD grade 4 tanısı ile Kasım 2018'de ruksolitinin başlandı. Ruksolitinin ile bir süre stabil giden hastanın takiplerinde hareket kısıtlılığı arttı, yürüyemez hale gelen, tekerlekli sandalyede gelen tedavisi ruksolitinin alırken skleroderma-like lezyon gelişti. Hasta romatolojiye de danışıldı. Ruksolitinin tedavisinin yanına Eylül 2019'da Rituksimab (14 gün ara ile iki kez 1000 mg/gün)eklendi. 6 ay sonra aynı dozda yeniden verildi. Hasta cilt fibrozisi ilerlemesi kısmen yavaşlatıldı. Tekerlekli sandalyede stabil klinik altındayken 17.01.2021'de ürosepsis ve covid19 nedeniyle hasta kaybedildi.

Sonuç: Sonuç olarak, sklerodermatöz GVHD geç başlangıçlı ve klinik olarak hareketlerde ilerleyici kısıtlama ile karakterize geç dönem bir komplikasyon olup tedavisinde Prednizon, azatioprin, penisilamin, CsA, metotreksat, MMF, talidomid, klofazimin, anti-CD20 monoklonal antikor, ECP, banyo PUVA, UVA1 veya UVB ile fototerapi, etretinat veya çeşitli kombinasyonlar, değişen başarı oranlarıyla denenmiştir(6). Anti-CD20 monoklonal antikor, dirençli sklerodermatöz GVHD'nin tedavisinde önemli aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (7). Çoğu lezyon tedavi sırasında kaybolmasa da hastalığa ve tedaviye dirençlidir, çoğu hastada iyi bir prognoza sahiptir. Biz de ruksolitinin ve rituksimab ile progresyonunu yavaşlattığımız skleroderma aşamasındaki kGVHD vakamızı sunarak literatüre katkı sunmak istedik.

Anahtar kelimeler: graft versus host hastalığı , skleroderma

Kaynaklar

1. Graham Brown RAC, Sarkany I. Scleroderma like changes due to chronic graft versus host disease. Clin Exp Dermatol 1983;8:531-8.
2. Peñas PF, Jones-Caballero M, Aragüés M, Fernández-Herrera J, Fraga J, García-Díez A. Arch Dermatol. 2002 Jul;138(7):924-34. PMID: 12071820
3. Chosidow O, Bagot M, Vernant JP, Roujeau JC, Cordonnier C, Kuentz M, Wechsler J, André C, Touraine R, Revuz J. Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease: analysis of seven cases. J Am Acad Dermatol 1992;26:49-55.
4. Shulman HM, Sale GE, Lerner KG, Barker EA, Weiden PL, Sullivan K, Gallucci B, Thomas ED, Storb R. Chronic cutaneous graft-versus-host disease in man. Am J Pathol 1978;91:545-70.

5. Skert C, Patriarca F, Sperotto A, Cerno M, Fili C, Zaja F, Stocchi R, Geromin A, Damiani D, Fanin R. Sclerodermatous chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, predictors and outcome. *Haematologica* 2006;91:258-61.
6. Şanlı H, Akay BN, Soydan E, Koçyiğit P, Arat M, İlhan O. Clinical Aspects Of Sclerodermatous Type Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Türk J Haematol*. 2010 Jun 5;27(2):91-8. English. doi: 10.5152/tjh.2010.06. PMID: 27263450.
7. Ratanatharathorn V, Ayash L, Reynolds C, Silver S, Reddy P, Becker M, Ferrara JL, Uberti JP. Treatment of chronic graft versus-host disease with anti-CD20 chimeric monoclonal antibody. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:505-11.

Skleroderma-benzeri-GVHD



■ Kök Hücre Vericisi

P-65

Referans Numarası: 81

DONÖRDE MEYDANA GELEN KOMPLİKASYON YÖNETİMİ: KALİTE YÖNETİMİ GÖZÜYLE

Songül Tepebaşı¹, Hakan Özdoğu¹, İlknur Kozanoğlu¹, Mahmut Yeral¹, Cem Kis¹, Süheyli Asma¹, Can Boğa¹

¹Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi

Giriş: Avrupa Birliği direktifleri ve uluslararası standartlar donör hazırlığı veya hastaya hücre veya doku uygulamaları ile ilgili ölüm, yaşamı tehdit eden sakatlık, fonksiyon kaybı ortaya çıkması ve ya hastane yatışının uzamasına veya ilave sağlık problemlerine yol açan bulaşıcı olabilen durumları ciddi yan etki olarak tanımlamaktadır. (EU Direktif 2004/23/EC, Madde 3)¹⁻⁵

Bu çalışmada, HLA sibling donörden kemik iliği kaynaklı kök hücre toplama işlemi sırasında gelişen komplikasyonunun yönetimi kalite yönetimi açısından değerlendirilmiştir.

Metot: Merkezimizde aplastik anemi tanısıyla takip edilen, allojenik hematopoietik kök hücre nakil aday olan hasta için Kemik İliği Nakli Konseyi Toplantısında, kemik iliği kaynaklı kök hücre toplanması ve hastanın kilosu (130 kg) nedeni ile hedef hücreye ulaşamaması durumunda ilave olarak periferik kaynaklı kök hücre toplanması kararı alınmıştır.

Hastanın kardeş donörüne yapılan değerlendirmeler sonrası donör uygunluğu verilmiştir.

Kemik iliği toplama işlemi yetkinliği olan uzman hekimler tarafından (iki hematolog, bir anestezi uzmanı) yapılmıştır. İşlem sonrası donör gözlem amaçlı kliniğe yatırılmıştır. Yakın takipte olan donörün kliniğinin bozulduğu gözlenmiştir. Kardiyak arrest gelişen donör için CPR ekibi çağırılmıştır. Başarılı bir CPR sonrası kısa zamanda donörün kliniği stabil duruma getirilmiştir. Damar yolu kateteri ilişkili kardiak tamponad geliştiği tespit edilen donör kardiyovasküler cerrahi tarafından acil operasyona alınmıştır.

Olay olumsuz olay bilgilendirme sistemi üzerinden kalite yönetimine raporlanmıştır. Acil müdahaleler ve tetkikler ile yapılan değerlendirme

sonrasında olayın kök nedeni araştırılmıştır. Kemik iliğinden toplanmış olan ürün hedef sayıya ulaştığı için hastaya aynı gün başarılı bir şekilde infüze edilmiştir.

Hasta, donör ve aile yapılan tüm işlemler ile ilgili olarak bilgilendirilmiş ve bilgilendirme kayıt altına alınmıştır. Donörde gelişen yaşamı tehdit edici komplikasyon ciddi olumsuz olay olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle yönetmelik gereği "TC Sağlık Bakanlığı Doku, Organ Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Dairesi Başkanlığı'na bilgi verilmiştir.¹⁻⁴ Yapılan iletişim toplantısında Hücre Toplama, İşleme ve Klinik Ünite olay ve sonuçları hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiştir. Donör seçimi, bilgilendirme, değerlendirme, kök hücre toplama uygunluk süreçlerinde aksaklık tespit edilmemiştir. Santral venöz kateter yerleştiren hekimin yetkin olduğu anlaşılmıştır. Kateter yerleştirme işlemi girişimsel Radyoloji Bölümü tarafından guide eşliğinde yapılmaktadır. Ancak bu olguda donörün tercihi ile prosedürden sapma yapıldığı santral venöz kateter ameliyathane koşullarında yerleştirildiği tespit edilmiştir.

Yapılan hızlı müdahale donörün hayatını kurtarmıştır. Kliniği düzelen donör halen yakın takiptedir.

Merkezimizde kateter yerleştirme işlemleri standart bir prosedüre uygun olarak, tanımlı ve yetkin kişiler tarafından yapılmaktadır. Ocak 2010 tarihinden itibaren toplam 156 sağlıklı donöre santral kateter yerleştirilmiş olup, ilk kez karşılaşılan bu komplikasyonun görülme sıklığı %0.6'dır.

Sonuç: Kök hücre nakli birçok elin dokunduğu ciddi ve karmaşık bir yapıya sahiptir. Tüm standartlar bir ihtiyaçtan dolayı oluşturulmuştur. Bu nedenle belirlenen prosedürlere bağlı kalmak, hasta, donör, ürün ve çalışan güvenliği açısından hayati öneme sahiptir. Oluşan tüm yan etki ve sapmaların tekrarını önlemek için tedbirler almak gerekir. Bu amaçla, ciddi olumsuz olayları, bilgilendiren bir sistem oluşturulmalıdır. Kalite yönetimi ciddi olumsuz olay için hastane yönetimi ve sağlık otoritesi bilgilendirmeli ve olayların kayıtlarının tutulması sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Kalite yönetimi, yan etki yönetimi, kök hcre nakli

Kaynaklar

- 1- 31 Mart 2004 tarihli; 2004/23/EC Sayılı, Avrupa Parlamentosu ve Konseyi direktifi; İnsan Doku ve Hücrelerinin Bağışı, Alımı, Test Edilmesi, İşlenmesi, Depolanması, Saklanması ve Dağıtımı Güvenlik ve Kalite Standartlarını Belirlemeye İlişkin.
- 2- 8 Şubat 2006 tarih ve 2006/17/EC sayılı komisyon direktifi Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin insan doku ve hücrelerinin bağışı, alımı ve test edilmesine ilişkin teknik şartlar ile ilgili 2004/23/EC sayılı Direktifini uygulayan.
- 3-10.2010 tarihli ve 27742 sayılı İnsan Doku ve Hücreleri ile Bunlarla İlgili Merkezlerin Kalite ve Güvenliği Hakkında Yönetmelik.
- 4-FACT-JACIE – Standards for Haematopoietic Progenitor Cell Collection, Processing and Transplantation, 7 th Edition 2018.
- 5- Boga C, Kozanoğlu I JACIE accreditation from the perspective of an accredited centre.. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Sep;52(9):1352

■ Hücre Terapisi / Hücre Tedavisi

P-66

Referans Numarası: 83

HÜCRESEL TEDAVİ VE KEMİK İLİĞİ NAKLİ MERKEZİNDE ÜNİTELER ARASI İLETİŞİM TOPLANTILARI; 13 YILLIK DENEYİM

Songül Tepebaşı¹, İlknur Kozanoğlu¹, Hakan Özdoğu¹, Mahmut Yeral¹, Cem Kis¹, Süheyli Asma¹, Can Boğa¹

¹Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi

Amaç: Hücre tedavilerde üniteler arası etkin iletişim ile olumsuz olay, yan etki ve sapmaların anahtar personel tarafından bilinmesinin öneminin gösterilmesidir.

Giriş: İletişim, yetkin ve verimli bir şekilde gerçekleştirildiğinde, üniteler arasında güven ilişkisinin, gerçek bir işbirliğinin kurulmasını kolaylaştıran temel bir klinik beceridir. Sağlık alanında, özellikle hücre tedavisi hizmeti veren kliniklerde hastaya, donöre, ürüne özel süreçler değişebilmektedir. Bu nedenle kesintisiz ve doğru bilgi aktarımı hayati önem taşımaktadır.

Metot: FACT-JACIE standart kitabında da bir çok maddede üniteler arası iletişim sağlanması ile ilgili gereksinimler tanımlanmıştır (11.1.5, D13.1.7 vb)¹

Bu üniteler arasındaki iletişim, toplantılar, yazılı ve sözlü istek belgeleri ile sağlanır. Anahtar personellerin her birinin üniteler arası iletişimdeki görev ve sorumlulukları belirlenmiştir. Örneğin; Klinik Program, donörün sağlık durumu, test sonuçları, eksik testler konusunda Toplama ve Hücre İşleme Ünitelerini yazılı olarak bilgilendirmelidir²

Merkezimiz FACT-JACIE standartlarına uyum sürecine başladığı 2009 yılından beri düzenli olarak her hafta pazartesi saat 12:00-13:00 saatleri arasında gerçekleştirilerek kayıt altına alınmıştır. Toplantıya katılacak anahtar personeller Klinik program Direktörü tarafından belirlenmiştir. Gerekse halinde konsültan ve destek birimlerde toplantıya davet edilmiştir. Toplantıda aşağıdaki gündem maddeleri tartışılmıştır. (Bakınız Tablo 1) COVID-19 pandemisi nedeniyle 2020 yılında kalite yönetim faaliyetleri minimum olarak sürdürülmüş olup, toplantılar online yapılmıştır.

- Çevresel Monitorizasyon, kalibrasyon, validasyon raporları, dış kalite sonuçları
- Önceki hafta yapılan toplama işlemleri, sonuçları, komplikasyonlar, mobilizasyon başarısızlığı, Bu hafta planlanan işlemler
- Önceki hafta yapılan infüzyon işlemleri, sonuçları, komplikasyonlar, engraftman süreleri, graft gecikmesi veya kaybı, bu hafta planlanan işlemler
- Donör uygunsuzluğu, üründe biyolojik sapma, enfekte ürünler ve bu konuda kararlar
- Önceki hafta yapılan hücre geri kazanım ve taşıma ile ilgili bilgilendirme, bu hafta planlanan işlemler
- Tüm süreçlerde oluşan aksaklık, sapmalar ve rapor edilen olumsuz olaylar
- Ek bilgi, öneri, katkı

Toplantılarda olumsuzluklar, kök nedenleri ve çözüm önerileri detaylı olarak görüşülmüştür. Böylece tüm anahtar personeller gerekli düzenlemeleri, düzeltici faaliyetlere göre plan yapmaları sağlanmıştır. Tüm bu süre boyunca nakil aktivitesi kesintisiz olarak sürdürülmüştür.

Anahtar kelimeler: Kök hücre nakli, kalite yönetimi, iletişim toplantıları

Kaynaklar

- 1- FACT-JACIE International standards for hematopoietic cellular therapy product collection, processing, and administration. Eighth Edition, Version 8.0 May 2021.
- 2- Kansoy S, Aksoylar S, Özek G. Üniteler ve kurumlar arası iletişim. Boğa C, editör. Hücre Tedavilerde Kalite Yönetim Sistemi İşletimi. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.25-9.

Tablo 1. Yıllara göre toplantı, bildirilen olumsuz olay, sapma ve mikrobiyolojik olarak pozitif tespit edilen ürün sayısı

Yıl	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Gerçekleştirilen Toplantı Sayısı	20	38	49	48	51	48	47	47	49	48	47	-	27
Rapor Edilen mikrobiyolojik pozitif ürün (hasta/torba sayısı)	-	-	2 hasta/5 ürün	2 hasta/4 ürün	1 hasta/2 ürün	3 hasta/13 ürün	0	0	1 hasta/1 ürün	3 hasta/7 ürün	1 hasta/3 ürün	0	0
Rapor edilen olumsuz olay ve yan etki sayısı	14	48	101	39	48	35	25	14	18	34	18	17	17
Soptan Sapma	-	5		10	9	12	12	5	6	5	-	8	8
Kalite Yönetim Toplantısı	6	15	18	10	8	10	14	9	10	10	12	4	8

Akut Lösemi

P-67

Referans Numarası: 68

PHILADELPHIA KROMOZOM POZİTİFLİĞİ İLE NÜKS EDEN B-ALL TANILI HASTANIN TEDAVİ VE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YÖNETİMİ

Merve Özkan¹, Ali Ünal¹, Mustafa Baydar¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

2006 Yılında 5 yaşında pansitopeni ile hastanaya başvuran hasta philadelphia kromozomu negatif B-ALL tanısı almış. Hastaya 2 kür 'hoelzer protokolü' kemoterapisi verilmiş. Sonrasındaki kontrollerinde 4 yıl remisyonunda seyretmiş.

2010 Yılında testiste kitle ile testis nüksü gelişmiş. 'Rez-bfm protokolü' kemoterapisi verilmiş. Ayrıca testise ve kraniyale radyoterapi almış.

2011 Yılında remisyonda kabul edilerek takip edilmiş. Hastaya 2021 mart ayında kemik iliği biyopsisi yapılarak kemik iliği flow sitometrisinde %45 blast görüldü. Philadelphia kromozom pozitifliği de saptanan hastaya philadelphia pozitif nüks all tanısı konuldu.

'G-mall faz 1 ve faz 2' kemoterapileri verildi. Aynı zamanda philadelphia kromozom pozitifliği için hastanın tedavisine tirozin kinaz inhibitörü (dasatinib) eklendi. Tedavi sonrası kontrollerinde remisyonunda görülen hastaya allojenik kök hücre nakli yapılması kararı verildi.

Hastaya tam uyumlu erkek kardeşinden total beden ışınlaması-siklofosfamid hazırlık rejimi ile allojenik kök hücre nakli yapıldı. Bu süreçte hastanın nötrofil ve trombosit düşüklüğü olduğu aralıkta dasatinibe ara verildi

Nakilden 13 gün sonra trombosit engraftmanı; nakilden 22 gün sonra nötrofil engraftmanı gerçekleşti.

Philadelphia kromozomu ve kimerizm kontrolü için tetkik istendi.

Anahtar kelimeler: ALL, Philadelphia, Dasatinib

Kök Hücre Vericisi

P-68

Referans Numarası: 85

GÖNÜLLÜ KÖK HÜCRE BAĞIŞÇILARINDA G-CSF İLİŞKİLİ DALAK RÜPTÜRÜ GELİŞME SIKLIĞI: DONÖR ARAŞTIRMA TAKIMI (DART) ÇALIŞMASI

Cem Kıs¹, Can Boğa¹, Hakan Göker², Ali Ünal³, Yener Koç⁴, Mutlu Arat⁵, Meltem Kurt⁶, Merve Aydoğan⁶, Vahap Okan⁷, Mehmet Sönmez⁸, Erdal Kurtoğlu⁹

¹Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

⁴İstanbul Medicana International Hematoloji

⁵Florence Nightingale İstanbul Hematoloji

⁶Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

⁷Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

⁸Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

⁹Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hematoloji

Giriş: Nötropeni, çeşitli maligniteler için sitotoksik kemoterapi alan hastalarda, antiviral tedavi alan HIV enfeksiyonlu hastalarda ve miyelodisplazili hastalarda ciddi bir sekindir. G-CSF (Granülosit koloni stimulan faktör), nötrofil öncülerinin büyümesini, proliferasyonunu, farklılaşmasını ve olgunlaşmasını teşvik ederek nötropenik durumu düzeltmek için kullanılır. Daha fazla lökosit toplanmasına ek olarak, G-CSF periferik beyaz kan hücrelerinin işlevsel kapasitesini artırır. Hem otolog hem de allojenik kemik iliği nakli öncesinde periferik kan kök hücrelerini (PBSC) hareket ettirmek için sıklıkla kullanılır(1,2).

EBMT'de periferik kök hücre toplam işleminde figrastim için önerilen dozlar, ardışık 5-7 gün boyunca 10 µg/kg/gün SC'dir. 2016 yılında EMBT transplant aktivitesinde allojenik kök hücre nakillerinde sağlıklı kök hücre vericilerinden periferik kök hücre kullanımı %76,4'dür.

G-CSF genellikle güvenilir, tolerabilitesi iyi, yan etkileri düşük bir ajandır. Bundan dolayıdır ki sağlıklı kök hücre vericilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkileri halsizlik, kırılganlık, ateş, kemik, eklem ve baş ağrılarıdır. Bazen G-CSF ilişkili trombositopeni görülebilir. Ancak bunların çoğu hafif derecede olup yönetilebilir durumdadır. İnme, miyokard infarktüsü gibi ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan yan etkiler nadir olup %0.1 oranında görülür (3) Donörden toplanan kök hücrelerin hastalar için gösterilmiş yararları yanında toplama işlemleri ile ilgili erken dönemde oluşan yan etkilerin çoğunun yönetilebilir olduğu ancak G-CSF ile ilişkilendirilen splenik rüptür gibi donör güvenliğini etkileyen önemli komplikasyonların nadiren rapor edilmiştir. Bu nedenle gerçek insidans bilinmemektedir. Mobilizasyon sırasında kullanılan G-CSF tedavisinin özellikle 4-6. günlerinde dalak boyutunu artırdığına, kesilmesinden birkaç gün sonra boyutlarının normale döndüğüne, ancak nadiren dalak rüptürüne yol açtığına dair olgu sunumları bazında bildiriler bulunmaktadır (4,5,6).

Amaç: Sağlıklı donörlerde kök hücre mobilizasyonu sırasında gelişen dalak rüptürü ile ilgili veriler kısıtlıdır. Türkiye verisi olarak bu çalışma kök hücre mobilizasyonunda nadirde olsa gelişebilen dalak rüptürü komplikasyonunun insidansını belirlemek ve yönetimini tartışmak

Materyal-Metod: Bu çalışma çok merkezli, retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya 2010-ocak ile 2020-aralık yılları arasında akraba ve akraba dışı sağlıklı 18 yaş üstü donörler alınmıştır. Pediarik yaş grubu (17 yaş ve altı) altı olanlar, kayıt bilgileri eksik olan ve doğruluğu teyit edilemeyen hastalar çalışmadan dışlanacaktır. Çalışmada G-CSF ile ilişkili dalak rüptürü sıklığının belirlenmesi planlanmıştır. Donör kayıtlarının dosya yada elektronik ortamda tutulmuş olmasına ve bunların veri denetleme grubu tarafından kontrol edildikten sonra çalışma verisi olarak alınmasına dikkat edilmiştir.

Bulgular-Tartışma: Çalışmamızda 3695 sağlıklı donör arasında 2 vakada dalak rüptürü gelişmiştir. 1 olgu ölümcül, 1 olgu splenektomi sonrası hayatına devam etmektedir. G-CSF kullanımına bağlı spontan dalak rüptürü gelişen ekstremiteler myelopoez ve parankimal konjesyona bağlıdır. Litaratürlerde sağlıklı donörlerde PBSC sırasında gelişen dalak rüptürleri splenektomi ile çoğu başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Olgularımızda G-CSF uygulamasının 4. ve 6.günlerde dalak rüptürü gelişmiş (Tablo-1) ve litaratürde görülen olgularla uyumludur. Litaratürlerde sağlıklı donörlerde G-CSF uygulaması sırasında dalak rüptürü olan 6 olgu bildirilmiştir (6-7). Litaratürlerde sağlıklı kök hücre donörlerinde dalak rüptürü oldukça nadir görülmekte olup gerçek kaba oran bilinmemekle birlikte 1/5000-1/10000 arasında varsayılmaktadır. Bizim kaba oranımız 1/1847'dir.

Sonuç: Türkiye verisi olarak bu çalışma kök hücre mobilizasyonunda nadirde olsa gelişebilen dalak rüptürü komplikasyonunun insidansını belirlemek literatüre önemli bir katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: G-CSF, dalak rüptürü

Kaynaklar

- 1- A.M. MacConnachie. Colony stimulating factors: G-CSFs -Filgrastim (Neupogen) andLenograstim (Granocyte). Intensiveand Critical CareNursing 1998; 14:49-50
- 2- Jan C.C. Borletts, et al. Effect of escalating doses of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (Filgrastim) on circulating neutrophils in healthy subjects. ClinicalTherapeutics 1998; 20(4):722-736.
- 3- N.M.Nuamah, H. Goker, Y.A. Kilic, H. Dagmouira, A. CakmakSpontaneous splenic rupture in a healthy allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). A case report and review of the literatureHaematologica, 91 (2006), p. ECR08
- 4- Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSF administration for stem cell transplantation and review of the literature. Veerappan R, Morrison M, Williams S, Variakojis D. Bone Marrow Transplant. 2007 Aug;40(4):361-4.
- 5- David Stronck, Thomas Shawker, Dean Follmann, Susan F. Leitman. G-CSF-induced spleen size changes in peripheral blood progenitor cell donors. Transfusion Vol 43, May 2003;609-13.
- 6- F. Falzetti, F. Aversa, O. Minelli, A. Tabilio Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilization in a healthy donor Lancet, 353 (1999), p. 555.
- 7- Becker PS, et al: Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): occurrence in an allogeneic donor of peripheral blood stem cells. Biol Blood Marrow Transplant 1997;3:45-49.

Tablo 1. Periferik kök hücre mobilizasyonu sırasında dalak rüptürü olan vakaların karakteristik özellikleri

yaş	G-CSF dozu	dalak rüptürü zamanı	dalak boyutu	tedavi	donör durumu
34/E	20mcg/kg/gün	6. gün	(480gr) 140x120x50 mm	splenektomi	sağ
40/K	10mcg/kg/gün	4. gün	160x60mm	medikal	mortal

■ Kök Hücre Kaynağı

P-69

Referans Numarası: 14

GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONU SONRASI HLA DOKU GRUBU DEĞİŞİR Mİ?

Mustafa Baydar¹, Yavuz Köker², Hanife Oğuz³, Kemal Fidan¹, Ali Ünal¹

¹Erciyes Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi İmmünoloji Bilim Dalı

³Erciyes Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Nötrofiller, bağışıklık sisteminin temel bir bileşenidir ve çok çeşitli patojenlere karşı ilk savunma hattıdır. Ortalama olarak sayıca yaklaşık $4,5 \times 10^9/L$ dir [1]. Nötrofillerin infüzyon ile dolaşımda 6-8 saatlik kısa bir yarı ömre sahip olduğuna yaygın olarak inanılır, ancak bu süre tartışmalıdır ve 5 güne kadar da uzun olabilir [2]. 1960'larda ve 70'lerde yapılan çalışmalar, çeşitli kaynaklardan yapılan granülosit transfüzyonlarının (GTX), ağır nötroopenik lösemi hastalarında bakteriyemiye temizlediğini ve ateşi azalttığını göstermiştir [3]. Granülosit transfüzyonunun nötroopenik hastalarda enfeksiyon ilişkili mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir[4]. Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (AHKT) için potansiyel donörlerin taranması, aile üyelerinin insan lökosit antijenlerinin (HLA) eşleşme durumunun titiz bir değerlendirilmesini ve uygun ilişkili donörlerin tanımlanmasını içerir.

Amaç: Verilen indüksiyon kemoterapisi nedeni ile nötroopenik dönemde olan Akut Myeloblastik Lösemi (AML) tanılı hastalara, nötroopenik dönemde verilen GTX ile hastanın HLA doku tipinde hatalı değişim tesbit ettik.

Vaka 1: 26 Yaşında bayan hasta Akut Myeloblastik Lösemi (AML) tanısı ile hastaneye yatırıldı. Hastanın HLA doku grubuna bakıldı. ARA-C 100 mg/m²/gün (toplam: 148 mg) 1-7 günler arasında ve Daunorubisin 45 mg/m²/gün (toplam:66 mg) 1-3 gün kemoterapisi verildi. Tedavinin 14.gününde yapılan kemik iliği incelemesinde flowsitometride %70 oranında myeloblast tesbit edildi. Hasta refrakter kabul edilerek 2. seri tedavi olarak Gemtuzumab 3 mg/m²/gün (toplam 4.7 mg) 1 gün + Fludarabin 30 mg/m²/gün (toplam: 43,5 mg) 1-5 gün + ARA-C 2 gr/m²/gün (toplam: 2.9 gr) 1-5 gün+ GCSF 5 mcg/kg 1.günden itibaren verildi. Bu tedavinin 8. gününde nötroopenik ateşinin olması ve derin nötropenide olması üzerine hastaya GTX verildi. GTX'dan 2 saat sonra hastadan tekrar HLA doku grubu çalışıldı. İkinci kez çalışılan HLA doku grubunun ilk çalışılan, hastaya ait HLA doku grubundan tamamen farklı olduğu tesbit edildi.

Vaka 2: 32 Yaşında erkek hasta periferik kandan gönderilen Flowsitometrik incelemede %94 oranında AML ile uyumlu myeloid blastlar tesbit edilerek hastaya AML tanısı kondu. Hastanın HLA doku grubuna bakıldı. AML tanısı ile ARA-C 100 mg/m²/gün (toplam: 200 mg) 1-7 günler arasında ve Daunorubisin 45 mg/m²/gün (toplam:90 mg) 1-3 gün kemoterapisi verildi. Tedavinin 22. gününde lökositleri normale gelen hastaya yapılan kemik iliğinde remisyonunda olduğu görüldü. Ardından 1. Yüksek doz ARA-C toplam 15 gr (1,3,ve 5. Günlerde) ve sonrasında 2. Kez yüksek doz ARA-C toplam 15 gr (1,3, ve 5. Günlerde) verildi. 2. Kez verilen yüksek doz ARA-C sonrası 11.günde derin nötropeniye giren hastaya GTX verildi. GTX sonrası 2. saat te yeniden HLA doku grubu kontrolü için kan alındı. Bakılan HLA doku tiplemesinde tedavi öncesi tesbit edilen HLA doku grubu ile uyum yoktu.

Tartışma: Hemopoetik kök hücre transplantasyonunda donör seçiminde ana kriter HLA uyumluluğudur. HLA doku grubu tayininde sıklıkla periferik kan kullanılmaktadır. Periferik kanda yeterli DNA elde edilemeyecek kadar düşük seviyede lökosit sayısı varsa bukkal mukozadan yapılacak olan smear testide HLA doku grubu tayininde kullanılabilir. Uygulanan kemoterapiye bağlı, derin lökopeniye giren hastalarımıza GTX uygulanması sonrasında periferik kandan HLA doku tipinin, verdiğimiz bu

yabancı DNA içeren hücrelerle değişip değişmediğini kontrol ettik. GTX sonrası 2. saatte aldığımız kan örneği ile bunun değişebildiğini tesbit ettik. Nötrofillerin infüzyon ile ömrü yaklaşık 6-8 saat olarak kabul edilir. Ancak 24 saate kadar da uzun olabileceği düşünülür. Sonuç olarak GTX verilen derin nötropenik hastalarda periferik kandan HLA doku tiplmesi DNA içeren hücresel transfüzyonlardan 24 saat sonra yapılmalıdır. Bu dönemde mutlaka doku tiplmesi bakılacaksa periferik kan dışında bukkal mukoza gibi bölgelerden örnekleme tercih edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Granülosit transfüzyonu, nötropeni

Kaynaklar

- 1- Von Vietinghoff S, Ley K. Homeostatic regulation of blood neutrophil counts. J Immunol 2008;181:5183-8.
- 2- Pillay J, den Braber I, Vriskoop N. In vivo labeling with ²H₂O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. Blood 2010;116:625-7.
- 3- Freireich EJ. Leukocyte transfusion and the development of the continuous-flow blood cell separator. Transfus Med Rev 2011;4:344-50.
- 4- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, et al.; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Bone Marrow Transplant. 2018 Sep; 53(9): 1139-48.

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-70

Referans Numarası: 69

OTOLOG KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNA BAĞLI NADİR GÖRÜLEN BİR KOMPLİKASYON : DİFFÜZ ALVEOLAR HEMOROJİ

Cem Selim¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçildir¹, Ali Zahit Bolaman¹, İrfan Yavaşoğlu¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Pulmoner komplikasyonlar hematopoietik kök hücre transplantasyonundan (HKHT) sonra sık görülür ve önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır (1). HKHT sonrası diffüz alveolar hemoraji(DAH), pulmoner görüntülemelerde yaygın bilateral infiltratlar ve bronkoalveolar lavajda ilerleyici hemoraji ile karakterize akut solunum yetmezliği sendromudur (2). DAH'ın HKHT alıcılarının %2 ila %14'ünde meydana geldiğine ve %80'den fazla mortalite ile ilişkilidir. Öksürük ve dispne DAH için spesifik değildir ve hemoptizi hastaların az bir kısmında görülür (3). Radyografik bulgular genellikle santral veya alt lobda belirgin olarak yaygın interstisyel ve alveolar infiltratları gösterir (4). Allojenik HKHT, miyeloablatif rejimler, şiddetli graft vs host hastalığı (GVHD) ve ileri yaş, DAH gelişme riskini artırmaktadır (3). Biz de farklı olarak olog kemik iliği transplantasyonu (OKİT) sonrası DAH gelişen bir hastayı sunuyoruz.

Olgu Sunumu: Halsizlik şikayeti ile başvuran 52 yaşındaki erkek hastanın yapılan tetkiklerinde hemoglobin: 6,5 g/dl, lökosit: 3860 / μ l, nötrofil: 1730/ μ l trombosit: 72000/ μ l olarak saptandı. Hastanın ek hastalığı yoktur ve 39 paket yıl sigara kullanım öyküsü mevcuttur. Fizik muayenede servikal, submandibular, sağ supraklaviküler, bilateral axillar, bilateral inguinal bölgelerde çok sayıda mobil, ağrısız, çapları 0,5 ile 1,5 cm arasında lenfadenopati saptandı. Hastaya yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsi sonucu mantle hücreli lenfoma tanısı konuldu. Hastaya ardışık R-CHOP, R-DHAP tedavisi verildi. Ardışık kemoterapi sonrası remisyona giren hastaya BEAM protokolü ile OKİT yapıldı. OKİT sonrası sitopenisi devam ederken hastada 10.günden itibaren ateşi olmadan hipotansiyon gelişti. Hastaya ampirik olarak vankomisin, meropenem ve trimetoprim-sulfametoksazol tedavisi başlandı. Hastanın kan kültüründe daha önce başlanan antibiyoterapiye duyarlı *Escherichia coli* üredi. Saturasyon değeri %60'a gerileyen hastaya çekilen PA akciğer grafisi sonucu (Resim 1) diffüz alveolar hemoraji tanısı konuldu. Hastaya göğüs hastalıklarının önerisi ile non invaziv mekanik ventilasyon başlandı fakat hastadan devamlı yoğun hemorajik sıvı aspi-re edildiği için ve hastanın saturasyon değeri yükselmediği için hasta entübe edildi. Hastaya 80 mg/gün dozundan prednol tedavisi ve ivig tedavisi verildi. Hipotansiyon nedeni ile hastaya noradrenalin ve dopamin tedavisi başlandı. Pansitopenisi devam eden hastanın INR: 1.90, protorombin zamanı 22.4 saniye, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 39.1 saniye olarak saptandı. Entübasyon tüpünden devamlı kanlı aspirat gelen hastaya eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, aferez trombosit

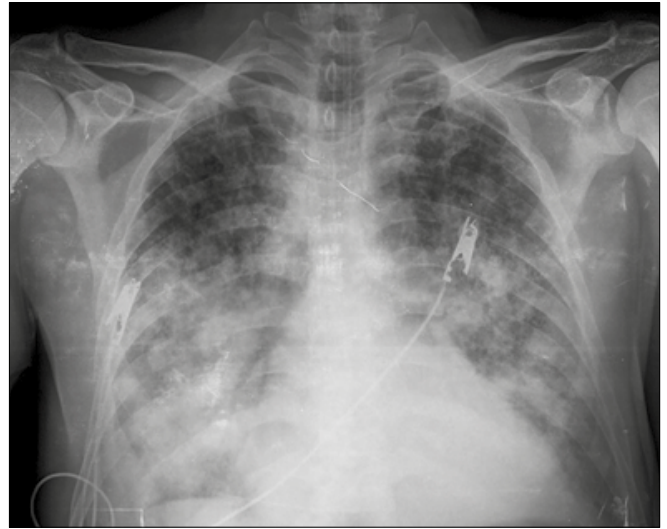
süspansiyonu ve sıvı açığı hesaplanarak intravenöz sıvı replasman edildi. Tedavi sonrası tansiyon değeri ve oksijen saturasyonu yükselmeyen hasta eksitus oldu.

Tartışma: DAH tedavisi zor, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. DAH, hematopoietik kök hücre transplantasyonundan sonra görülen pulmoner komplikasyonların önemli bir nedenidir. Özellikle allojenik HKHT sonrası DAH görülme riski artmaktadır. Fakat yapılan son çalışmalarda otolog HKHT sonrası DAH gelişebildiği gösterilmiştir (5). Ağır sigara kullanımı olan ve otolog HKHT tedavisi alan hastalarda meydana gelen pulmoner komplikasyonlarda DAH akıldan tutulması gereken bir tablodur.

Anahtar kelimeler: 1. Olog kök hücre nakli 2. Diffüz alveolar hemoraji

Kaynaklar

1. Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, Huet Y, Vernant JP. Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation. A study of 130 consecutive transplanted patients. Cancer. 1986;58(5):1047-1054.
2. De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(1):157-163.
3. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar haemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. Biol Blood Marrow Transplant. 2006;12(10):1038-1046.
4. Witte RJ, Gurney JW, Robbins RA, et al. Diffuse pulmonary alveolar haemorrhage after bone marrow transplantation: radiographic findings in 39 patients. AJR Am J Roentgenol. 1991;157(3):461-464.
5. Zhang, Z.; Wang, C.; Peters, S.G.; Hogan, W.J.; Hashmi, S.K.; Litwos, M.R.; Patnaik, M.S.; Niven, A.S.; Yadav, H. Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes of Diffuse Alveolar Hemorrhage After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Chest 2021, 159, 2325-2333.



Resim 1. PA akciğer grafisi

Hematopoietik Kök Hücreler

P-71

Referans Numarası: 86

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HODGKİN LENFOMA HASTALARININ YAŞAM SÜRESİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Ezel Elgün¹, Vildan Özkocaman², Fahir Özkalemkas², İbrahim Ethem Pınar², Tuba Ersal²

¹Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kemik İliği Nakil Ünitesi

Giriş ve Amaç: Olog kök hücre nakli (OHKHN); hastaların kendi hematopoietik kök hücrelerinin infüzyonu ile hastalık kontrolünü sağlama, yaşam kalitesini iyileştirme ve semptomları hafifletmeyi amaçlamaktadır. Relaps/refrakter Hodgkin Lenfoma (HL) hastalarında kurtarma tedavisinin başarısız olması durumunda nüks ya da komplikasyonlar nedeniyle yaklaşık %50'si eks olabilir. Ancak kurtarma tedavisine kemosensitif olan hastalara OHKHN uygulanması standart bir tedavidir. Kurtarma tedavisi ile tümör

yükü azalan genç ve uygun hastalara uygulanan OHKHN sonuçlarının iyi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada merkezimizdeki OHKHN uygulanan relaps/refrakter HL hastalarının nakil öncesi, nakil ve sonrası dönem risk faktörlerinin progresyonsuz (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Ocak 2009 ile Aralık 2021 tarihleri arasında 18 yaşından büyük OHKHN uygulanan relaps/refrakter HL tanılı merkezimizde takip edilen 45 hasta çalışmaya dahil edildi. OHKHN'den herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre OS; OHKHN'den hangisi önce olursa relaps, progresyon veya ölüme kadar geçen süre PFS olarak tanımlandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. PFS ve OS belirlenmesi için Kaplan-Meier analizi yapılmıştır. Sağkalım sürelerine etki eden risk faktörlerini belirlemek için Cox regresyon analizi kullanılmıştır.

Bulgular: 45 hastanın %56'sı kadındır. Medyan tanı yaşı 28 (14-62)'dir. Hastaların primer rejim sonrasında %40'ı refrakter, %60'ı remisyonda saptandı. Remisyondaki hastaların %67'sinde 12 aydan sonra relaps gelişti. Kurtarma rejimi sonrasında %76'sı refrakter, %24'ü remisyonda saptandı. Hastaların medyan nakil yaşı 32 (20-62)'dir. OHKHN sonrasında hastaların %44 remisyon, %56 relaps gelişti. Nakil sonrası relaps gelişen hastaların %28'i remisyonda, %28'i refrakter olup yaşıyorken %44'ü eks oldu. Eks olan hastaların %91'i lenfoma nedeni, %9'u lenfoma dışı nedenlerden kaybedildi. Takibimizde ilk 3 aya kadar 6, 1 yıla kadar 1,3 yıla kadar 3, 5 yıla kadar 1 hasta eks; ilk 3 aya kadar 7, 1 yıla kadar 8, 3 yıla kadar 9, 5 yıla kadar 1 hasta nüks oldu. OHKHN sonrasında ortalama OS 100 (±10,9) ay; PFS 63 (±10) aydır. OHKHN sonrası eks olan hastaların medyan sağkalımı 15 (±6,3); nüksedenlerin ise 26 (±6,8) aydır. OHKHN'in genel ve progresyonsuz sağkalım oranları Tablo-1'de verilmiştir.

Tanı anında lökosit sayısının yüksek olması PFS'de anlamlı saptandı (p=0.013). Tanı anında lenfosit sayısının yüksek olması OS'de anlamlı saptandı (p=0.032). Kurtarma tedavisi öncesinde nötrofil sayısının yüksek olması PFS'de anlamlı saptandı (p=0.046). Febril nötropeni tedavisinde antifungal kullanımının OS ve PFS'de anlamlı saptandı (p=0.003). OHKHN'nin 15. gününde nötrofil sayısının yüksek olması OS (p=0.031) ve PFS'de (p=0.023) anlamlı saptandı.

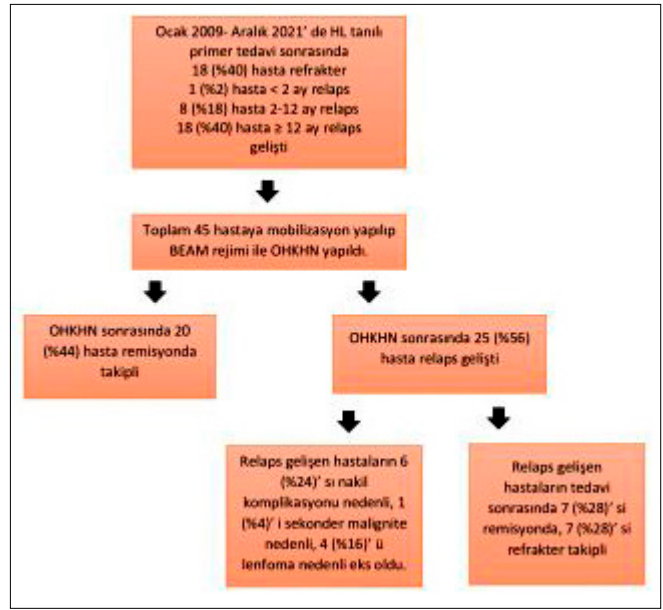
Nötrofil engraftmanında bir birimlik artışında relaps riskinin %30 düzeyinde azaldığı saptandı (p=0.003). OHKHN'nin 15. gününde hemoglobin düzeyinin bir birimlik artması relaps riskini azalttığı saptandı. Çok değişkenli analizde OS üzerinde anlamlı olan herhangi bir prognostik faktör saptanmadı.

Sonuç: Literatürde OHKHN sonuçlarına etki eden klinik ve laboratuvar birçok faktör üzerinde çalışma bulunmaktadır. Tedaviye refrakter yanıt, relaps süresinin kısa olması, B semptomu, ektranodal tutulum, rejim sayısının artması, bulky kitle olması, LDH ve sedimentasyon yüksekliği çalışmalarındaki anlamlı olan risk faktörleridir. Çalışmamızda da OHKHN sağkalımını etkileyen birkaç prognostik faktörü saptayabildik. Farklı olarak daha çok periferik kan ürünleri ile anlamlı sonuçlar değerlendirildi. Yine de daha anlamlı sonuçlar için çalışmaların örneklem grubunun genişletilmesi ve takip süresinin uzatılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Hodgkin Lenfoma, Sağkalım

Kaynaklar

- Roerden M, Sökler M, Kanz L et al. Outcome after autologous stem cell transplantation in primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma—a long-term follow-up single-center experience. *Annals of Hematology*. 2020;99(2):265–76.
- Kahn S, Flowers C, Xu Z, Esiashvili N. Does the addition of involved field radiotherapy to high-dose chemotherapy and stem cell transplantation improve outcomes for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma? *International journal of radiation oncology biology physics*. 2011;81(1):175–80.
- Wali R, Saeed H, Patrus N, Javed S, Khan SJ. Outcomes of refractory and relapsed Hodgkin lymphoma with autologous stem-cell transplantation: A single-institution experience. *Journal of Global Oncology*. 2019;2019(5):1–6.
- Stamatoullas A, Brice P, Gueye MS, Mareschal S, Chevallier P, Bouabdallah R, et al. Autologous stem cell transplantation for patients aged 60 years or older with refractory or relapsed classical Hodgkin's lymphoma: A retrospective analysis from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(7):928–32.



Şekil 1. Hastaların tedavi ve sonuçlarının akış şeması

Hastaların özellikleri (n=45)	Risk altındaki hasta sayısı (%)	PFS için p-değeri	OS için p-değeri
İleri evre [no. (%)]	25 (%56)	0.847	0.888
Histolojik tanı [no. (%)]		0.527	0.161
NSHL			
Nötrofil Tip	33 (%73)		
Lenfosit Zengin	8 (%18)		
NLPHL	3 (%7)		
	1 (%)		
Kadın [no. (%)]	25 (%56)	0.830	0.602
Tanı yaşı < 40 yıl [no. (%)]	36 (%80)	0.343	0.097
Komorbite [no. (%)]	6 (%13)	0.563	0.867
B semptomu [no. (%)]	29 (%64)	0.889	0.939
Ektranodal Tutulum [no. (%)]	13 (%29)	0.579	0.559
Bulky Kitle [no. (%)]	6 (%13)	0.103	0.763
Kemik İliği Tutulumu [no. (%)]	5 (%11)	0.513	0.770
Primer Tekli Rejimi [no. (%)]	42 (%93)	0.070	0.617
Relaps Süresi > 12 ay [no. (%)]	25 (%56)	0.117	0.972
Kurtarma Tekli Rejimi [no. (%)]	17 (%38)	0.192	0.393
Mobilizasyon rejimi		0.078	0.292
G-CSF	7 (%16)		
ETOPOSİD + G-CSF	16 (%35)		
DHAP + G-CSF	17 (%38)		
Plerioceptor + G-CSF	3 (%7)		
IGEV + G-CSF	2 (%4)		
İmmünoterapi uygulanması [no. (%)]	19 (%42)	0.134	0.927
Nakil Yaşı < 40 yıl [no. (%)]	33 (%73)	0.802	0.131
Nakil Rejimi- BEAM [no. (%)]	45 (%100)	-	-
CD 34 Ürün Sayısı/Medyan	5,6x10 ⁶ /kg (3.01-63.86)	0.383	0.430
Tanıda Lökosit > 4500 10 ⁹ /L [no. (%)]	3 (%7)	0.013	0.662
Tanıda Lenfosit > 1300 10 ⁹ /L [no. (%)]	31 (%69)	0.321	0.832
Kurtarma Tedavisinde Nötrofil > 2000 [no. (%)]	40 (%89)	0.046	0.880
OHKHN 15. gününde Nötrofil > 2000 [no. (%)]	23 (%51)	0.023	0.031
FEN Tedavisi-Antifungal [no. (%)]	8 (%18)	0.003	0.003

Şekil 2. Hastaların demografik özellikleri

Süre	Genel sağkalım (OS)	Progresyonsuz sağkalım (PFS)
3 ay	%87	%84
1 yıl	%84	%67
3 yıl	%75	%43
5 yıl	%64	%39

Tablo 1. Genel ve progresyonsuz sağkalım oranları

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-72

Referans Numarası: 90

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASINDA GELİŞEN TROMBOSİT ALLOİMMÜNİZASYONUN ZORLU TEDAVİSİFunda Tekkeşin¹, Begüm Şirin Koç¹, Selime Aydoğdu¹, Büşra Kara Yiğit¹, Aslı Akdeniz¹, Suar Çakı Kılıç¹¹Sbü Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesi

Giriş: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), beta-talasemi majör hastaları için küratif bir tedavi şeklidir. Özellikle iyi risk grubunda olan hastalarda transplant başarısı %90'ın üzerindedir. HKHN yapılan hastalardan yaşanan sorunlardan biri de alloimmünizasyondur. Özellikle nakil öncesinde çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda alloimmünizasyon gelişme riski yüksektir. Bazı hastalarda nakil sonrasında trombosit transfüzyonu sonrasında yeterli yükselme sağlanamayabilir. Kanama riski nedeniyle nakil hastalarında bu durum ciddi sorunlara yol açabilir. Bu sunumda babasından HKHN yapılan alloimmünizasyon nedeni ile uzun süre trombositopeni devam eden hastamızın tedavi sürecinden bahsedilmektedir.

Vaka Sunumu: Beta talasemi Majör tanısı ile izlenen, 17 yaş 5 aylık kız hasta, HLA 10/10 tam uyumlu babasından allojenenik kök hücre nakli yapılmak üzere kliniğimize kabul edildi. Hasta 5 yıl önce ülkemize göç etmiş olup tanıdan önceki tüm transfüzyonlarını başka bir ülkede almıştır. Yatış öncesinde back-up kemik iliği saklanan hastanın hazırlama rejiminde ATG(10 mg/kg/gün,-13,-12,-11), siklofosfamid (40 mg/kg/gün, -10,-9,-8), mesna (60 mg/kg/gün, -10,-9,-8,-7), fludarabin (30 mg/m2/gün,-7,-6,-5,-4,-3), treosulfan (14 g/m2, -6,-5,-4), thiotepa (2x5 mg/kg,-2) immünsupresif olarak da siklosporin ve metotreksat kullanıldı. Transplant öncesinde -1. günde intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi verildi. Profilaksi amacı ile flukonazol ve asiklovir kullanıldı. Hastanın babası morbid obez olduğu için kemik iliği yerine perifer kaynaklı kök hücre (PKH) kullanılmasına karar verildi. PKH ürünü MNC: 3,4x10⁶/kg, CD34: 8x10⁵/kg olarak toplandı. Nakil sonrası +1. günde nötropenik ateş gelişmesi üzerine antibiyotik tedavisi başlandı. +4. Günden itibaren trombosit refrakterliği gelişmesi ve direk coombs pozitifliği olması nedeni ile hastaya toplam 4 kez IVIG tedavisi; 3 kez 1 gr/gün olacak şekilde 4 günlük pulse steroid tedavisi verildi. +31. Günde pansitopeni gelişen hastada hemofagositöz düşünlmesi üzerine deksametazon tedavisi toplam 10 gün boyunca verildi. +35. günde eltrombopag 50 mg/gün başlanarak, takiplerinde 100mg/güne tedrici olarak çıktı. Hastanın cilt GVHD bulgularının gelişmesi ve trombosit refrakterliğinin de devam etmesi üzerine daltakortil tedavisi 2 mg/kg/gün olacak şekilde verildi. İzleminde trombosit transfüzyon ihtiyacı kalmaması üzerine +90. günde prednol ve eltrombopag kullanmak üzere taburcu edildi. Hastanın izleminde ağır ağız içi ve dişeti kanamaları, epistaksis, menoraji, hemorajik sistit bulguları, intrakranial mikrohemorajileri oluştu. Posterior reversibl ensefalopati (PRES) nedeniyle yoğun bakımda takip edildi. Vitröz hemoraji nedeniyle görme kaybı gelişti. Hastanın takiplerinde, Göz Bölümü, Periodontoloji, Çene Cerrahisi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi departmanlarının önerileri ve takipleri ile hemorajilerin kontrolü için lokal (adrenalin, transamin, fibrin örtü, bonewax vb) ve intravenöz (K vitamini, taze donmuş plazma, transamin, eritrosit ve trombosit süspansiyonları, faktör 7 vb) destek tedaviler uygulandı. Hastaya kök hücre nakil ünitesindeki izlemi boyunca toplam 145 ünite aferez trombosit, 36 ünite eritrosit süspansiyonu, 33 ünite TDP uygulandı. Hastanın nakil sonrası 6. ayda olup trombosit ihtiyacı olmadan, tam kimerik izlemi izlenmektedir.

Sonuç: HKHN, β-talasemi majör hastalarında küratif bir tedavi seçeneği olmakla birlikte anti-trombosit antikorların oluşması sonucunda tedavi sürecinde alloimmünizasyon ortaya çıkabilir. Tedavide ABO ve HLA uygun aferez trombosit transfüzyonları, antifibrinolitik ajanlar, IVIG, plazmaferez, rituximab, steroid kullanılabilir. Alloimmünizasyonun önlenmesinde ABO uygun kan ürünleri kullanılması ve kan ürünlerinin kullanılmadan önce lökoredüksiyonu önemlidir. HKHN sırasında ve sonrasında alloimmünizasyon gibi ciddi komplikasyonların ortaya çıkabileceği ve tedavi sürecinin çok daha zorlu hale gelebileceği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: hematopoetik kök hücre nakli, talasemi, alloimmünizasyon

■ Hücre Terapisi / Hücre Tedavisi

P-73

Referans Numarası: 92

ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE UYGULAMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİBaşak Bostankolu Değirmenci¹, Emine Merve Savaş¹, Ayşe Asena Dikyaz¹, Zeynep Arzu Yeğin¹, Zübeyde Nur Özkurt¹¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Bölümü

Amaç: Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) birçok malign ve benign hematolojik hastalıkta küratif bir tedavi seçeneğidir. Kemik iliğinde hematopoetik hücreler dışında mikroçevrenin temel elemanı olarak mezenkimal kök hücreler (MKH) ve bu hücrelerden oluşan adiposit, osteosit, kondrosit, endotel hücreleri gibi bağ doku elemanları bulunmaktadır (1,2). Mezenkimal kök hücreler GvHH tedavisinde kullanıldığı gibi GvHH'ndan korunmak ve engraftman sürecini desteklemek için de kullanılmaktadır (3,4). Bu vaka serisinde, graft rejeksiyonu için yüksek riskli, AKHN sırasında mezenkimal kök hücre ko-infüzyonu uygulanan hastalarda engraftman ve graft versus host hastalığı sonuçları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2018-Ekim 2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Kök Hücre Nakil Ünitesinde AKHN sırasında mezenkimal kök hücre tedavisi uygulanan toplam 8 hasta değerlendirildi. Dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Allojeneik kök hücre nakli sırasında 1 hastada naklin -1. ve +7. gününde, 1 hastada 0. ve +14. günde, 6 hastada 0. ve +7. gününde MKH tedavisi uygulandı. Her uygulamada 1x10⁶/kg MKH infüzyonu yapıldı. Yedi hastada ortalama 17. günde nötrofil engraftmanı elde edildi. Altı hastada ortalama 27. günde trombosit engraftmanı sağlandı. Birinci ay kimerizm değerlendirmesinde 6 hastanın %100, 1 hastanın %99, 1 hastanın %93 kimerik olduğu görüldü. Kimerizmi %93 olan hastanın 3. ve 6. ay değerlendirmesinde %100'e yükseldiği görüldü. Önceki AKHN'nde graft rejeksiyonu ve mikst kimerizm gelişen 3 hastada MKH co-infüzyonu ile yapılan AKHN sonrası engraftman sağlandığı görüldü. Sekiz hastanın 3'ünde akut graft versus host hastalığı gelişti. Değerlendirilebilen 5 hastanın 2'sinde kronik graft versus host hastalığı saptandı. Hasta ve nakil özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma: Allojeneik kök hücre naklinde MKH uygulaması ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında farklı sonuçlar mevcuttur. Teorik olarak GvHH ve engraftman üzerine olumlu etkisinin olmasını beklediğimiz bu uygulamanın, 2016 yılında yayınlanan 309 hastalı bir meta-analizde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık sağlamadığı görülmüştür (5). 2021 yılında yayınlanan 728 hastalı başka bir meta-analizde ise engraftman süresinin kıaldığı ve kronik GvHH riskinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (1). Ciddi aplastik anemi tanısıyla nakil yapılan diğer bir çalışmada da 103 tam uyumlu kardeş nakil ve MKH uygulaması ile yapılan 91 haploidentik nakil sonuçları karşılaştırılmıştır. Akut ve kronik GvHH riskinin haploidentik (+MKH) nakilde daha fazla olduğu görülmekle birlikte, engraftman açısından benzer sonuçlar alındığı saptanmıştır (6). 2019 yılında yapılan 11 hastalı tek merkezli bir çalışmada primer myelofibrozu hastalarda MKH infüzyonu ile AKHN'nin efektif bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (7). Bizim çalışmamızda 8 hastanın 7'sinde ortalama 17. günde (12-24) nötrofil engraftmanı sağlanmıştır. Nötrofil engraftmanı gerçekleşmeyen 1. Hastanın nakil sırası ve sonrasında ciddi enfeksiyöz komplikasyonları gelişmiş olup erken dönemde kaybedilmiştir. Değerlendirilebilen 5 hastanın sadece 2'sinde sınırlı kronik GvHH geliştiği görülmüştür.

Sonuç: Sınırlı sayıda vaka ile yapılan geriye dönük bu ön değerlendirme, AKHN sırasında uygulanan mezenkimal kök hücre tedavisinin graft rejeksiyonu için yüksek riskli hastalarda engraftman üzerine olumlu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. MKH ko-infüzyonunun engraftmana ve GvHH'a etkilerinin prospektif ve randomize çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Allojeneik kök hücre nakli, mezenkimal kök hücre, engraftman, GvHH

Kaynaklar

- Li, Teng, et al. "Efficacy and safety of mesenchymal stem cells co-infusion in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis." Stem cell research & therapy 12.1 (2021): 1-22.

- Crippa, Stefania, and Maria Ester Bernardo. "Mesenchymal stromal cells: role in the BM niche and in the support of hematopoietic stem cell transplantation." *Hemisphere* 2.6 (2018).
- Burnham, Andre J., Lisa P. Daley-Bauer, and Edwin M. Horwitz. "Mesenchymal stromal cells in hematopoietic cell transplantation." *Blood Advances* 4.22 (2020): 5877-5887.
- Liu, Zenghui, et al. "Co-transplantation of mesenchymal stem cells makes haploidentical HSCT a potential comparable therapy with matched sibling donor HSCT for patients with severe aplastic anemia." *Therapeutic Advances in Hematology* 11 (2020): 2040620720965411.
- Kallekleiv, Merete, et al. "Co-transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis." *Cytotherapy* 18.2 (2016): 172-185.
- Liu, Zenghui, et al. "Co-transplantation of mesenchymal stem cells makes haploidentical HSCT a potential comparable therapy with matched sibling donor HSCT for patients with severe aplastic anemia." *Therapeutic Advances in Hematology* 11 (2020): 2040620720965411.
- Wang, Qingyuan, et al. "Allogeneic Stem Cell Transplantation Combined with Mesenchymal Stem Cells Transfusion in Primary Myelofibrosis-a Single-Center Retrospective Study." *Blood* 134 (2019): 2054. (Sıgmadığı için buraya ekledim)

Tablo 1. Hasta ve nakil özellikleri

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 7	Hasta 8
Yaş (yıl)	38	25	20	43	33	64	59	55
Cinsiyet	Erkek	Erkek	Kadın	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Tanı	Aplastik Anemi	Pre-B ALL	β-Talassemi Major	PMF	Kronik Nötrofilik Lösemi	Post-polisitemik Myelofibrozis	PMF	Fibrotik MDS
Nakil öncesi hastalık durumu	İmmünesupresif tedaviye yanıtız	Tam yanıt(IV)	-	Tam yanıt(II)	İlerleyici hastalık	Dirençli hastalık	Dirençli hastalık	Dirençli hastalık
Nakil/releksiyon öyküsü	-	Mikst kimerizm 3.AKHN	-	-	Primer releksiyon 2.AKHN	-	-	Primer releksiyon 2.AKHN
Nakil öncesi HCT-CI	1	0	5	2	1	1	4	1
Nakil öncesi EBMT skoru	6	5	0	3	5	2	4	6
Donör durumu	HLA 9/10 uyumlu akraba dişi	Haploidentik	HLA tam uyumlu kardeş	Haploidentik	Haploidentik	HLA tam uyumlu kardeş	Haploidentik	HLA tam uyumlu kardeş
Hazırlama rejimi	Azaltılmış yoğunlukta CsA, Mtx, ATG, PT-Cy	Azaltılmış yoğunlukta CsA, Mtx, ATG, PT-Cy	Azaltılmış yoğunlukta CsA, Mtx, ATG	Azaltılmış yoğunlukta CsA, MMF, PT-Cy	Azaltılmış yoğunlukta CsA, MMF, PT-Cy	Azaltılmış yoğunlukta CsA, MMF	Azaltılmış yoğunlukta CsA, MMF, PT-Cy	Azaltılmış yoğunlukta CsA, MMF, ATG
GvHH profilaksisi	CsA, Mtx, ATG, PT-Cy	CsA, Mtx, ATG, PT-Cy	CsA, Mtx, ATG	CsA, MMF, PT-Cy	CsA, MMF, PT-Cy	CsA, MMF	CsA, MMF, PT-Cy	CsA, MMF, ATG
İzlem süresi (gün)	38	40	980	398	97	362	441	147
Mortalite	Nakil ilişkili	Nakil ilişkili	Yok	Yok	Hastalık ilişkili	Yok	Yok	Hastalık ilişkili

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-74 Referans Numarası: 94

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI: İKİ OLGU SUNUMU

Yaşa Gül Mutlu¹, Berrin Balık Aydın¹, Elif Melek¹, Sevil Sadri¹, Hüseyin Saffet Beköz¹, Leyla Gül Kaynar¹, Ömür Gökmen Sevidik¹

¹Istanbul Medipol Üniversitesi

Akut graft versus host hastalığı (GvHH) Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli sonrası sık görülen, başlıca cilt, karaciğer ve bağırsakları etkileyen bir komplikasyondur. Ototolog nakil sonrası histolojik olarak allojenik GvHH'den ayrılamayan otolog GvHH benzeri sendrom tanımlanmıştır. Allojenik nakil sonrası akut GvHH görülme sıklığı %30-80 arasında değişirken, otolog GvHH oranı %5-10 arasında bildirilmektedir. Bu bildiride kliniğimizde otolog kök hücre nakli sonrası gelişen 2 GvHH olgusu paylaşılmaktadır.

Olgu1: Multipl Myelom sebebi ile takip edilen ve 4 kür Siklofosfamid+VRD sonrası otolog kök hücre nakli yapılan hasta +33. günde başlayan günde 10 defayı bulan yeşil renkli ishal ve ateş şikayeti ile başvurdu. Hastanın ishal etyolojisine yönelik tetkiklerinde enfeksiyöz etken saptanamadı. Ettyolojiye yönelik ileri inceleme amaçlı kolonoskopi yapıldı. Kolonoskopi incelemesinde bağırsak mukozası normal görünümde izlendi, multipl biyopsiler alındı. İshal şikayeti devam etmesi üzerine GvHH ön tanısı ile Prednizolon 2 mg/kg dozunda başlandı. Kolon biyopsi sonucunda CMV negatif, kript epitelinde apoptoz, kript lümeninde musifaj ve apoptotik cisimcikler, seyrek kript kaybı, bulgular akut GvHH ile uyumlu olarak bulundu. Hastanın ishali steroid dramatik yanıt vererek, 4 gün içerisinde geriledi, steroid tedavisi azaltılarak 2 ay içerisinde kesildi.

Olgu2: Multipl myelom sebebi ile çoklu sıra tedavi alan ve Daratumumab-Karfilzomib-Lenalidomid-Deksametazon tedavisi ile otolog kök hücre

nakline ilerlenen hasta, nakil sonrası +30. Günde 20 defayı bulan sulu dışkılama şikayeti ile geldi. Enfeksiyöz nedenler dışlandıktan sonra yapılan kolonoskopide kolon mukozasında yer yer hiperemi izlendi. Multipl biyopsiler alındı. Biyopsi sonucunda epitelyal apoptoz, kript kaybı saptandı, bulgular akut GvHH ile uyumlu bulundu. Hastaya 1 mg/kg dozunda prednizolon başlandı ve steroid dramatik yanıt alındı. Sonrasında doz azaltılarak yine 2 ay içerisinde kesildi.

Ototolog nakil sonrası gelişen akut GvHH, patogeneğinde transplant sonrası otoreaktif T hücreleri ve mikrokimerik T hücreleri suçlansa da sebebinin net olarak aydınlatılmadığı, kısa süreli steroid tedavisine yanıt veren, oldukça nadir görülen bir komplikasyondur.

Anahtar kelimeler: otolog, graft versus host hastalığı,

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-75

Referans Numarası: 96

PEDIATRİK MALİGNİTELİ HASTALARDA, KEMİK İLİĞİ KÖK HÜCRESEL DİNAMİK DEĞİŞKENLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Pınar Akpınar Oktar¹, Haldun Uz¹, Serpil Yanbakan¹, Seda Demirel¹, Üstün Ezer¹, Türkan Patıroğlu¹, Ahmet Emin Kürekçi¹

¹Lösev - Lösemic Çocuk Ve Yetişkin Hastanesi

Kemik iliğinde bulunan sağlıklı hematopoietik kök hücrelerin (HKH) transplantasyonu, hematopoietik hastalıklar için öncelikli bir tedavi seçeneğidir. HKH transplantasyonunda naklin etkinliği kemik iliği mikro çevresinin HKH leri kabul etme kapasitesine bağlıdır. Bu çalışmada, hematopoietik progenitor kök hücre (HPKH) ve CD34+ hücrelerin mobilizasyon ve engraftman kinetiği üzerine etkileri ve parametrelerin birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

HPKH transplantasyonunda hücrelerdeki dinamik değişkenler 13 hastanın aferez ürünündeki HPKH oranları ve kilogram başına düşen hücre sayıları ile engraftman zamanları, CD34+ hücre oranları, kilogram başına düşen CD34+ hücre sayıları, kimerizm oranları, graft versus host hastalığı (GvHH) dereceleri, sayıları ve nakil sonrası relaps durumları dâhil olmak üzere pek çok parametre değerlendirilmiştir.

Nakil öncesi toplanan aferez ürünlerinde BD FACSCanto II akım sitometresi ile "CD34+ CD38- CD45RA- CD90+ CD49f+" immüfenotip gösteren hücreler, HPKH olarak tanımlanmış ve BD FACSDivaTM software ile veri analizi yapılmıştır.

Yapılan pearson korelasyon analiz, sonucuna göre hastaların kilogram başına düşen HPKH sayısı ve yüzde değerleri arasında güçlü pozitif ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=.733, p<.05$). Analiz sonucuna göre, HPKH yüzdesi ve trombosit engraftman zamanı arasında orta seviyede anlamlı ve olumlu bir ilişki ($r=.631, p<.05$) bulunurken, eritrosit engraftman zamanı arasında güçlü negatif bir ilişkinin varlığı belirlenmiştir ($r=-.730, p<.01$). Hastalara infüze edilen kilogram başına HPKH hücre sayıları ile trombosit engraftman zamanı arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=.780, p<.05$).

Sonuç olarak, bu çalışma ortalama $\geq 2.57 \times 10^6/\text{kg}$ HPKH hücre infüzyonu ile gerek otolog gerekse allogeneik transplantasyon yapılan çocuk hastalarda hızlı ve uzun vadeli trombosit engraftmanının sağlandığını doğrulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Kemik iliği transplantasyonu, progenitor kök hücre, Engraftman.

■ Kaynaklar

- Vernot, Jean-Paul, et al. "Phenotypic and functional alterations of hematopoietic stem and progenitor cells in an in vitro leukemia-induced microenvironment." *International journal of molecular sciences* 18.2 (2017): 199.
- Keeney, M., et al. "and CD34+ Stem and Progenitor Cells by Flow Cytometry—Time to Let Go!" *Cytometry (Communications in Clinical Cytometry)* 34 (1998): 280-283.
- Itkin, Tomer, et al. "Distinct bone marrow blood vessels differentially regulate haematopoiesis." *Nature* 532.7599 (2016): 323-328.
- Barnett, D., et al. "Guideline for the flow cytometric enumeration of CD34+ haematopoietic stem cells prepared by the cd34+ haematopoietic stem cell working party." *clinical & Laboratory Haematology* 21.5 (1999): 301-308.

■ Multipl Miyelom

P-76

Referans Numarası: 99

KARACİĞER'DE METASTATİK İKİNCİ PRİMER MALİGNİTEYİ TAKLİT EDEN EKSTRAMEDÜLLER TUTULUM İLE BAŞVURAN MULTİPL MİYELOM VAKASI**Boran Yavuz¹, Aylin Fatma Karataş¹, Serkan Güven¹, Canan Altay², Elçin Erdoğan Yücel¹, Fatih Demirkan¹, İnci Alacacuoğlu¹, Güner Hayri Özsan¹**¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Multipl miyelomda ekstramedüller (EM) tutulum tanısı anında hastaların %7'sinde görülen [1] bir tablo olup genelde kötü prognozu öngördürür[2]. Tanı anında gösterilen 13q delesyonu, EM hastalıkla prezentasyonla ilişkilendirilmiştir [3]. Multipl miyelomda otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygun hastalarda tedavinin ana yapıtaşlarında biridir. EM hastalıkla başvuran ve otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi sonrası bu bulgulara düzelmeye izlenen bir vakayı sunuyoruz.

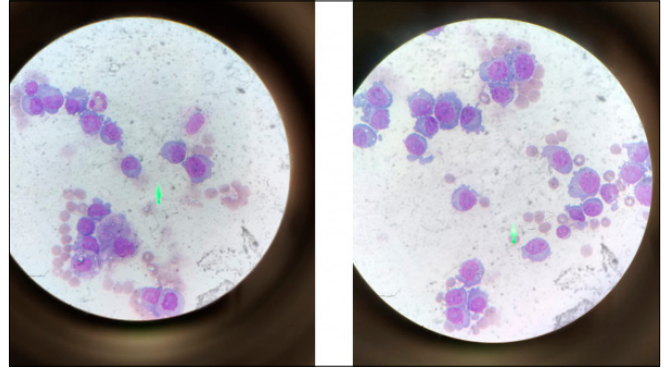
Vaka: Ağustos 2019'da başka bir merkezde IgA κ smoldering miyelom tanısı konulan ve takibe alınan 63 yaşında erkek hasta tarafımıza başvurdu. Parkinson hastalığı, ankilozan spondilit tanıları da bilinen hastanın şikayeti olmadığı gibi muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Yapılan tetkiklerde semptomatik miyelom tanımlayıcı bulgu ve amiloidoz saptanmayan hasta smoldering miyelom tanısı ile takibe alındı. Haziran 2021'de halsizlik şikayeti ile acil servise başvuran hastanın hemoglobini: 6,9 gr/dL izlendi. Transfüzyon ve yeniden değerlendirme için servise yatırıldı. Kemik iliğinde bazilları plazmoblastik görünümde %60 plazma hücre infiltrasyonu, FISH panelinde del13q ve 1q Gain görüldü. 4,1 gr/dL M proteini izlendi. Evresi ISS II olarak değerlendirilmesine rağmen 1q gain nedeniyle yüksek riskli kabul edildi. Yatışında sağda baskın bilateral plevral effüzyon saptanan hastaya torasentez uygulandı. Eksuda vasıflı sıvıyı yapılan sitosantrifüj sonrası mikroskopik incelemede plazma hücreleri görüldü (Bkz. Şekil 1). İlimli koagulopatisi ve hipoalbuminemisi olan hastada karaciğer sirozunu ekarte etmek için yapılan abdomen ultrasonografi(usg)'de hepatomegali ve karaciğer parenkiminde inhomojen görünüm saptandı. Bunun üzerine gastroenteroloji önerisi ile yapılan üst abdomen MRG'de karaciğer sağ lobda ağırlıklı olarak arka sektör yerleşimli birkaç adet, T2A görüntülerde parankime kıyas ile hafif hiperintens, silik sınırlı fokal parankimal lezyon izlendi. Bu lezyonların miyelom ilişkili olabileceği düşünüldü fakat girişimsel radyoloji tarafından usg'de lezyon görülemediğinden biyopsi yapılamadı. Servis yatışında makroskopik hematürisi gelişen hasta yapılan üriner usg'de mesanede yaygın duvar kalınlık artışı ve sağ antrolateralde muhtemel kitle görünümü izlendi. İdrar sitolojisi normal olan hastaya üroloji tarafınca operasyon planlansa da gerçekleşmedi. Hastaya bortezomib+siklofosamid+deksametazon(VCD) tedavisi başlandı. 1. Kürü yatarak alan hastaya 2. Kür sonrası ayakta yapılan değerlendirmede hastada kısmi yanıt görüldü. Hematürisi olmayan hastanın plevral effüzyonu tamamen, karaciğer lezyonları tama yakın gerilemişti. Hastaya Kasım 2021'de otolog kök hücre destekli yüksek doz melfalan (200 mg/m²) tedavisi uygulandı. Nakil sonrası yapılan değerlendirmede hasta tam yanıtla olarak değerlendirildi. Hastanın akciğer grafisinde effüzyon izlenmedi (Bkz. Şekil 2). MRG'de karaciğer lezyonlarının kaybolduğu görüldü (Bkz. Şekil 3). Hastanın Gaucher taraması negatif sonuçlandı.

Sonuç: EM hastalık ile başvuran multipl miyelomda ideal tedavi rejiminin hangisi olduğu açık değildir [2, 4]. Veriler daha çok retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Diğer yüksek riskli miyelom hastalarında olduğu gibi, ilk sıra tedavide farklı mekanizmaları kullanan çoklu ilacın kombine olarak kullanılması önerilmektedir [5]. İndüksiyon tedavisi sonrası uygulanan otolog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapinin bu hastalarda kötü prognozu düzelttiğine dair yayınlar olsa da [6] bu konuda görüş birliği oluşmamıştır. Tandem naklin fayda sağlayabileceği gösterilmiştir [7]. Bu hastamızda gördüğümüz gibi, EM tutulumlarının ikinci primer maligniteleri taklit edebilecekleri unutulmamalı, bu hastalarda lezyon boyutu, yerleşimi veya hastanın komorbid durumları nedeniyle biyopsi yapılamıyorsa anti-miyelom tedaviye şans tanınmalıdır.

Anahtar kelimeler: multipl miyeloma, ekstramedüller hastalık, otolog transplant

Kaynaklar

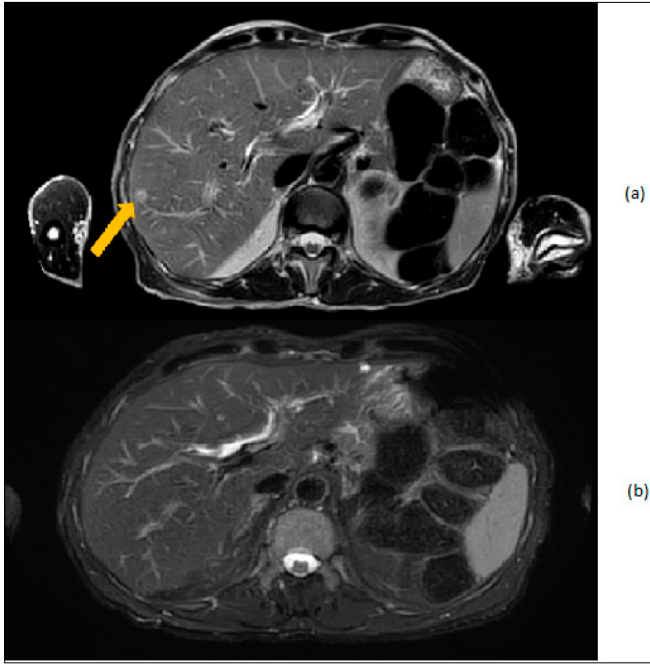
1. Varettoni, M., et al., Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol*, 2010. 21(2): p. 325-330.
2. He, J., et al., Multiple Extramedullary-Bone Related and/or Extramedullary Extraosseous Are Independent Poor Prognostic Factors in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Front Oncol*, 2021. 11: p. 668099.
3. Billecke, L., et al., Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2013. 161(1): p. 87-94.
4. Jagosky, M.H. and S.Z. Usmani, Extramedullary Disease in Multiple Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep*, 2020. 15(2): p. 62-71.
5. Bansal, R., S. Rakshit, and S. Kumar, Extramedullary disease in multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 2021. 11(9): p. 161.
6. Lee, S.E., et al., Impact of extramedullary plasmacytomas on outcomes according to treatment approach in newly diagnosed symptomatic multiple myeloma. *Ann Hematol*, 2015. 94(3): p. 445-52.
7. Gagelmann, N., et al., Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019. 25(11): p. 2134-2142.



Şekil 1. Plevral effüzyonda plazma hücreleri



Şekil 2. Tedavi öncesi PAAG(a), OKİT sonrası PAAG (b)



Şekil 3. Tedavi öncesi abdomen MRG (a), OKİT sonrası abdomen MRG (b)

■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-77

Referans Numarası: 100

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE KULLANILAN BUSULFAN DOZLARININ VOH GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

Çetin Timur¹, Ceyhan Bozkurt², Başak Adaklı Aksoy³, Gizem Zengin Ersoy³, Selime Aydoğdu⁴, Gürkan Dikme⁵, Ali Zeki Bedir¹, Özlem Başoğlu Öner³, Funda Çipe², Sevil Özhan³, Nevin Yalman¹, Tunç Fışgım³

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kit Merkezi

²İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Bahçelievler Medikal Park Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Pediatrik Kit Ünitesi

³Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi Bahçelievler Medikal Park Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Pediatrik Kit Ünitesi

⁴Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği, Pediatrik Kit Ünitesi

⁵Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Florya Medikal Park Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği

Giriş: Veno-okluzif hastalık (VOH), Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HKHN)'nde hayatı tehdit eden, tedavi ve yönetimi zor, mortal olabilen bir komplikasyondur; Busulfan (BU) kullanılan hazırlık rejimleri VOH için risk oluşturur. Merkezlerimizde BU kullanılarak HKHN uygulanan hastalarda ortalama BU düzeylerinin ve VOH gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildi.

Materyal, Metod: Busulfan'ın konstantrasyon bağımlı VOH oluşturup oluşturmadığını araştırmak için HKHN hazırlık rejiminde BU uygulanan 138 hasta değerlendirmeye alındı, bu çalışmada BU eşik değerleri 800 – 900 – 1000 – 1250 $\mu\text{Mx dk}$ olarak kabul edildi, hastaların ardışık 4 defa Busulfan düzeyleri değerlendirildi ve ortalamaları alındı. Tüm hastalara defibrotid profilaksisi verildi. VOH gelişen 61 olgu 26 kız ve 35 erkek hastadan oluşan, yaş ort:5.05 (SD $\pm$ 5,28), 59 allojenik/2 otolog nakil idi. VOH gelişmeyen 77 olgu ise 28 kız ve 49 erkek hastadan oluşan, yaş ort:6.8 (SD $\pm$ 5,29), 56 allojenik/21 otolog nakil idi. VOH tanısı modifiye Seattle kriterlerine göre konuldu.

Sonuç: 138 hastanın 61'inde Seattle kriterlerine göre VOH gözlemlendi. VOH gelişen olguların 26'sında perifer kök hücre(PKH), 28'inde kemik iliği kök hücre(KIKH) kullanıldı; VOH gelişmeyen olguların 50'sinde PKH, 21'inde KIKH kullanıldı; nakil sonrası VOH başlama günü +13,2 (SD $\pm$ 6,5)gün ve nötrofil engraftman günü ortalaması +14,2 (SD $\pm$ 4,65) gündü. VOH gelişmeyenlerde nötrofil engraftman günü ort: +13,3 Gün (SD $\pm$ 3,26) idi. VOH gelişenlerde VOH'a bağlı ölüm sayısı 4 oldu. CMV pozitifliği VOH grubunda 43 olguda, VOH gelişmeyen grupta 33 olguda gelişti. GVHH, VOH olguların 6'sında, VOH olmayanların 10'unda mevcuttu.

Tüm hastaların BU düzeylerinin ortalamaları alındı. BU ortalama eşik değerleri 800 – 900 – 1000 – 1250 $\mu\text{Mx dk}$ olarak kabul edildi. VOH gelişen grubun(n=61) BU düzeyi ort.: 851,79 (SD $\pm$ 351,1) $\mu\text{Mx dk}$, VOH gözlenmeyen grubun(n=77) BU düzeyleri ort.: 862,9(SD $\pm$ 334,6) $\mu\text{Mx dk}$.

Eşik değerlerine göre yapılan analizde en belirgin farklılık >900 $\mu\text{Mx dk}$ eşik değerinde gözlemlendi. VOH olan grupta 900 $\mu\text{Mx dk}$ üzerinde oran %49,1 gözlenirken VOH olmayan gruptaki hasta sayısı %31,1 olarak değerlendirildi. Hastalarımızda BU düzeyi arttıkça (>1000 ve >1250) VOH riskinin artmadığı gözlemlendi. VOH gelişimi açısından, her iki grubun BU düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi(p>0.05).

Hastaların; yaş, cinsiyet, CMV pozitifliği, GVHH ve nötrofil engraftman günü açısından independent sample t test'e göre anlamlı bir farklılık görülmedi(p>0.05).

VOH oluşumunda BU kullanımı dışındaki faktörlerinde (kemoterapi kullanımı ve süresi, relaps gelişimi, kaçınıcı remisyon olduğu, kaçınıcı nakil olduğu, hepatik disfonksiyon, ferritin düzeyleri, radyoterapi uygulaması...) değerlendirilmesi uygundur.

Anahtar kelimeler: Busulfan, VOH, Hematopoietik kök hücre nakli

Kaynaklar

- 1- Bushra Salman.; Muradha Al-Khabori.; Mohammed Al-Huneini.; Abdulhakeem Al-Rawas.; David Dennison.; Mohammed Al-Za'ab. Busulfan clearance does not predict the development of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stemcell transplantation. International Journal of Hematology. 2020; 112, 210–216.
- 2- Tran H, Petropoulos D, Worth L, Mullen CA, Madden T, Andersson B, Choroszy M, Nguyen J, Webb SK, Chan KW. Pharmacokinetics and individualized dose adjustment of intravenous busulfan in children with advanced hematologic malignancies undergoing allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2004;10:805–12.
- 3- Ciurea SO, Andersson BS. Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15:523–36.
- 4- Ten Brink MH, Zwaveling J, Swen JJ, et al. Personalized busulfan and treosulfan conditioning for pediatric stem cell transplantation: the role of pharmacogenetics and pharmacokinetics. Drug Discov Today. 2004; 19(10):1572–86.
- 5- Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15(12):1628–33.
- 6- Cappelli B, Cheisa R, Evangelio C, Biffi A, Rocca T, Frugnoti I, Biral E, Noè A, Fossati M, Finizio V, Miniero R, Napolitano S, Ferrua et. al Absence of VOD in paediatric thalassaemic HSCT recipients using defibrotide prophylaxis and intravenous Busulphan. Br J Haematol. 2009; 147(4):554–60.

Tablo 1. Busulfan düzeylerinin eşik değerlerine göre dağılımı

BU düzeyi ($\mu\text{Mx dk}$)	>800	>900	>1000	>1250
VOH olanlar n: 61	33 (%54)	30 (%49,1)	18 (%29,5)	3 (%4,9)
VOH olmayanlar n: 77	32 (%41,5)	24 (%31,1)	18 (%23,3)	8 (%10,3)

■ Lenfoma

P-78

Referans Numarası: 173

İKİZ GEBELİKTE RELAPS HODGKİN LENFOMA YÖNETİMİ (OLGU SUNUMU)**Fatih Yaman¹, Neslihan Andıç¹, Nur Oğuz Davutoğlu¹, Hava Üsküdar Teke¹, Hüseyin Mete Tanır², Eren Gündüz¹**¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

Giriş: Hodgkin lenfoma (HL) gebelikte en sık görülen hematolojik malignitedir. Gebelikte insidansı 1/1000 ile 1/3000 arasındadır. Gebelikteki seyri hamile olmayan kadınlardakine benzerdir. Bu tür vakaların yönetimi kemoterapi endikasyonu olduğunda tıbbi ve etik zorluklar doğurur. Literatürde bu hastalarda ilk tanıda doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin (ABVD) başta olmak üzere farklı protokoller ve radyoterapi ile tedavi önerileri mevcuttur. Ancak relaps olan hastalarda ikinci seçim tedavi ile ilgili veriler sınırlıdır.

Olgu Sunumu: 27 yaşında kadın hasta. Nodüler sklerozan HL tanısı ile 6 kür ABVD aldı. Tedaviden 1 yıl sonra 21 haftalık ikiz gebeliğinde nefes darlığı şikayeti ile tarafımıza başvurdu. Batın korumalı olarak çekilen bilgisayarlı tomografi (BT)'de anterior mediastenden sol hemitoraksa uzanan 13.5x9x16.5 cm kitle lezyonu ve sol hemitoraksta 11 cm plevral efüzyon saptandı. Mediastinal kitleden yapılan biyopsi sonucu nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma olarak sonuçlandı. Hastaya ifosfamid, karboplatin, etoposid (ICE) kemoterapisi verildi. İki kür ICE tedavisi sonrası erken doğum eylemi başlaması nedeniyle gebeliğin 28+5 haftasında sezaryan ile doğum yapıldı. Bebeklerde prematüritenin getirdiği sorunlar haricinde bir sorun saptanmadı. Tedavi sonrası çekilen pozitron emisyon tomografisi (PET BT)'de tutulum görülmedi. Üçüncü kür ICE ile kök hücre mobilizasyonu yapıldı. Karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan (BEAM) hazırlama rejimi ile olog kök hücre nakli (OKHN) yapıldı. Hasta nakil sonrası 6. ayında remisyonunda takiplidir. Bebekler 9. aylarında sağ ve sağlıklıdır.

Tartışma: Gebelikte relaps olan HL vakaları çok nadirdir. Bu nedenle HL' da kurtarma kemoterapi kombinasyonları hakkında çok az veri vardır. ABVD'nin ikinci trimesterde nispeten güvenli olduğu göz önüne alınarak 6 aydan daha geç relaps olan gebe hastalarda tekrar ABVD kullanılması düşünülebilir (1,2). Hastamızın relapsı birinci yılda olmuştu ancak hastalık progresyonu çok hızlı idi bu nedenle DHAP ve ICE kurtarma tedavilerini göz önüne aldık. Platin ve gemitabin bazlı rejimlerin ilk trimesterden sonra kullanılabileceğine dair yayınlar vardır (3,4). Diğer kanserlerde kullanım verisinden yola çıkarak etoposid, doksorubisin ve ifosfamid ile ilgili olumlu bildirimlere ulaştık (5,6). Merkezi tecrübemizi de göz önüne alarak hastaya ICE kemoterapisi uygulamaya karar verdik. Gebelikte kemoterapi alan HL'lı hastalarda bebekte düşük doğum ağırlığı ve erken doğum bildirilmiştir (4). Bizim hastamız da erken doğum yaptı ancak ikiz gebelik olduğu da göz önüne alınırsa bu durumun sadece kemoterapiden kaynaklandığını söyleyemeyiz.

Sonuç: İkiz gebelikte mediastinal kitlesel hastalık ile başvuran relaps Hodgkin lenfoma hastamızda ICE kemoterapisi ve doğum sonrası OKHN ile hem anne hem bebek açısından başarılı bir tedavi uyguladık. Literatürde hakkında çok az yayın bulunan bu konuda biz de diğer olgu sunumlarından yola çıkarak tedavi uyguladığımızdan olgumuzun bildiriminin değerli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Gebelik, Hodgkin lenfoma, relaps

Kaynaklar

1. Kroll-Balcerzak R, Baranska M, Gil L. Hodgkin lymphoma in pregnancy — current management practice based on case report series. Ginekologia Polska 2019; 90:233-4
2. Eyre T.A, Lau I, Mackillop L et al. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. British Journal of Haematology, 2015; 169: 613-30
3. Moshe Y, Bentur OS, Lishner M et al. The management of hodgkin lymphomas in pregnancies . Eur J Haematol. 2017;99:385-91.
4. Maggen C, Dierickx D, Lugtenburg P et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet 2019;6:551-61
5. Danet C, Araujo M, Andrée Bos- Thompson MA et al. Pregnancy outcomes in women exposed to cancer chemotherapy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018;27:1302-08.
6. Mir O, Berrada N, Domont J et al. Doxorubicin and ifosfamide for high-grade sarcoma during pregnancy. Cancer Chemother Pharmacol. 2012;69:357-67.