

Sözlü Bildiriler

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

SS-01

Referans Numarası: 6

PEDİATRİK TALASEMİ HASTALARINDA KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONRASI DEMİR ŞELASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİĞİFunda Tayfun Küpesiz¹, Çiğdem Sivrice¹, Ayşe Nur Akınel¹, Gülen Tüysüz Kıntrup¹, Elif Güler¹, Alphan Küpesiz¹¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd

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

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

Sonuçlar: Talasemi nedeni ile nakil yapılan 58 çocuk hastaya deferasirox (DFX) başlandı. Oral şelatör kullanan hastaların ortalama yaşı $9,1 \pm 4,2$ yıl (ortanca, 9,4 yıl; aralık 1,7 - 18 yıl) idi. Aktif greft versus host hastalık (GVHH) bulgusu olmayan ve immunsupresif tedavisi kesilen hastalarımızdan serum ferritin değeri >1000 ng/dL olanlara şelasyon tedavisi başlandığı görüldü. Nakil öncesi dönemde pesaro sınıflamasına göre hastalarımızın sadece %20'si Class III idi. Hastaların tümü oral şelatör olarak DFX kullandı. Bir hastada DFX kullanımına bağlı ootoksikite gelişmesi nedeni ile DFX sonrası deferiprona geçildi. DFX dozu 10 mg/kg/gün olarak başlanıp tedavi yanıtına göre kademeli olarak 30 mg/kg/güne artırıldı, bir hastada 40 mg/kg/gün doza çıkıldığı görüldü. Ortalama DFX dozu, $23,6 \pm 5,6$ (mode:20) olarak bulundu. Tedavi başlanmadan önce hastaların serum ferritini ortalama 2166 ± 1038 ng/ ml ölçüldü (Tablo 1). Tedaviye ortalama $12 \pm 6,7$ ay sonra başlandı ve ortalama $15,7 \pm 11,5$ ay devam edildi. Tedavi kesiminde ölçülen serum ferritini olup ortalama 693 ± 405 ng/ ml olup ortalama $-1472,75 \pm (1121,09)$ ng/ ml azalma saptandı ($P < 0,001$ vs şelasyon sonrası) (Tablo 2). Hastaların %52'sinde tedavi kesiminde serum ferritini 500 ng/dL'nin altına düşürüldü. Hastaların %17'sinde bulantı, kusma, karaciğer enzim yüksekliği, proteinüri gibi yönetilebilen yan etki görülürken bir hastamızda ototoksikite gelişmişti.

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

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

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

Kaynaklar

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

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

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

Tablo 1. Şelasyon tedavisi alan hastaların laboratuvar ve klinik özellikleri

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

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-02

Referans Numarası: 8

AML VE ALL HASTALARINDA HLA TAM UYUMLU ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE POST-TRANSPLANT SIKLOFOSFAMİD'İN KLİNİK SONUÇLARIOsman Kara¹¹Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medical Park Göztepe Uygulama Hastanesi-istanbul

Giriş: Post Transplant Siklofosfamid (PTCy) uygulaması uzun yıllardır HLA Haploidentik kök hücre naklinde graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksisi amacı ile, invivo/invitro T hücre depresyonu yerine başarı ile kullanılmakta olan T hücre replasyon yöntemidir (1). Maliyeti, kolay uygulanabilirliği ve klinik sonuçları göz önünde bulundurulduğunda, kök hücre transplantasyonunda tecrübeli çok sayıda merkez PTCy uygulamasını akraba içi ve akraba dışı nakillerde kullanmaya başlamış; PTCy uygulamasının özellikle şiddetli (grade 3-4) akut ve kronik GVHD'yi, klasik immünsüpresif tedavilere (IST) nazaran istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde azalttığını gözlemlemiştir (2). Bu bilgiler ışığında; akut lösemi (AML/ALL) hastalarında yapılan HLA tam uyumlu Allojeneik kök hücre nakillerinde (AKHN), GVHD profilaksisi olarak uygulanan klasik uzun süreli IST (siklosporin ve metotreksat) ile PTCy uygulamasının klinik sonuçlarını retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.

Metod: 2016-2018 tarihleri arasında yaşları 19 ile 68 arasında değişen, yüksek riskli AML veya ALL tanısıyla HLA tam uyumlu (akraba içi veya dışı) donörden Bahçeşehir Üniversitesi Medical Park-Göztepe Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde AKHN yapılmış olan 38 hastanesi verileri incelendi. Hastalar, GVHD profilaksi rejimlerine göre PTCy, Mikofenolat Mofetil (MMF) ve Tacrolimus (TAC) alan 17 hasta birinci grup, Metotreksat (MTX) ve Siklosporin (CysA) alan 21 hasta da ikinci grup olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara allograft infüzyonu sonrası +3 ve +4. günlerde 50 mg/kg/gün dozunda siklofosfamid (Cy), +5d +28. güne kadar 3000 mg MMF ve +5d itibaren 0.03 mg/kg/gün dozundan TAC iv verildi. +14.günden itibaren TAC oral forma geçildi ve minimum +90. güne kadar terapötik index aralığı 5-15 ng/ml olacak şekilde devam edildi. İkinci gruptaki hastalara ise -2. günden başlamak üzere 3 mg/kg/gün dozundan ikiye bölünmüş dozda CysA iv verildi. Mtx +1.günde 15 mg/m²/gün dozunda, +3,+6 ve +11.günlerde ise 10 mg/m²/gün dozunda verildi. CysA +14.günden itibaren oral forma geçildi ve CysA terapötik düzey aralığı 200-400 ng/ml olacak şekilde en az 6 ay devam edildi.

Bulgular: PTCy grubunda tüm derecelerde Akut GVHD (aGVHD) oranı %17.6 iken, MTX-CysA grubunda %33.3 oranında bulunmuştur (p=0.46). Grade III-IV aGVHD, MTX-CysA kolunda 2 vakada (%9.5) saptanmış olup, PTCy grubundaki hastalarda hiç izlenmemiştir (p>0.05). aGVHD alt gruplarına bakıldığında MTX-CysA kolunda cilt GVHD'si (n=7) istatistiksel oranda

anlamlı derecede fazlaydı (p=0.05) Kronik GVHD (cGVHD) sıklığı açısından MTX-CysA grubunda 5 vakada (%23.8), PTCy grubunda 3 vakada (%17.6) cGVHD gözlemlendi (p=0.70). Nötrofil ve trombosit engraftmanlarında her iki grup arasında belirgin bir fark gözlenmezken, lenfosit iyileşme periyodu MTX-CysA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısaydı (20.5 gün- 30.5 gün, p<0.001). Lenfosit iyileşme sürecindeki MTX-CysA grubu lehine olan anlamlı farka rağmen, CMV reaktivasyonu (%66.7 ve %35.3, p=0.11) ve ciddi febril nötropeni (%55.6 ve %33.3, p=0.31) MTX-CysA kolunda daha fazlaydı. Her iki grupta da 30. gün donör kimerizm oranları >%95 olarak saptandıysa da, primer-sekonder graft yetersizliği MTX-CysA kolunda daha fazla izlendi (%38.1 ve %23.5, p=0.54). MTX-CysA kolunda, hemorajik sistit (%14.3) ve transplant ilişkili mikroanjio-pati (%4.8), beklenildiğinin aksine PTCy grubuna kıyasla daha sık olarak izlenmiştir. Her iki grupta da veno-oklüzif hastalık veya fulminan hepatit gözlenmemiştir. Transplant ilişkili mortalite (TRM) MTX-CysA kolunda daha fazlaydı (%9.5 ve %0, p=0.49). Transplant sonrası +180. Gün itibarıyla, PTCy grubunda tam sağkalım (OS) %100, progresyonsuz sağkalım ise (PFS) %86.3 iken, bu oranlar MTX-CysA grubunda sırasıyla %85.7 ve %76.2 (p=0.920 ve p=0.413) olarak izlendi.

Sonuç: Akut lösemilerin HLA tam uyumlu AKHN'lerinde; GVHD önlenmesi amacı ile PTCy,MTX-CysA bazlı rejimlere nazaran daha güvenilir şekilde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: PTCy, Akut lösemi, Allojeneik kök hücre nakli, Akut GVHD, HLA tam uyumlu AML/ALL

Kaynaklar

- Immunol Res. 2010 Jul;47(1-3):65-77.High-dose, post-transplantation cyclophosphamide to promote graft-host tolerance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantationLeo Luznik 1, Ephraim J Fuchs DOI: 10.1007/s12026-009-8139-0
- Blood. 2016 Mar 17;127(11):1502-8. doi: 10.1182/blood-2015-10-672071. Epub 2016 Jan 13. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantationMarco Mielcarek 1, Terry Furlong 2, Paul V O'Donnell 1, Barry E Storer

Tablo 1. Hasta Özellikleri

	Transplant Sonrası Siklofosfamid Grubu (PTCy) (n=17)	Metotreksat - Siklosporin A Grubu (MTX-CysA) (n=21)
Yaş (Ortalama)	47 (25 - 68)	44 (19 - 65)
Cinsiyet		
Erkek (%)	9 (53)	13 (62)
Kadın (%)	8 (47)	8 (38)
Hastalık		
ALL (%)	5 (29,4)	7 (33,3)
AML (%)	12 (70,6)	14 (66,7)
Allograft Kaynağı		
Akraba (%)	14 (82,4)	19 (90,5)
Akraba Dışı (%)	3 (17,6)	2 (9,5)
Hazırlama Rejimi		
Mycobacter (%)	11 (64,7)	17 (81)
Azaltılmış Yoğunlukta (%)	6 (35,3)	4 (19)
İnfüze Edilen CD34+ Kök Miktarı (x 10⁶/kg)	5,5	5,5

Tablo 2. Klinik Sonuçlar

	PTCy (n=17)	MTX-CysA (n=21)	P Değeri
Engraftman Süresi (Gün)			
Nötrofil	16	25	0,636
Trombosit	24	21	0,903
Lenfosit	30,5	20,5	< 0,001
Febril Nötropeni	5 (%32,3)	25 (%55,6)	0,210
CMV Reaktivasyonu	6 (%35,3)	34 (%66,7)	0,110
Akut GVHD			
Tüm	3 (%17,6)	7 (%33,3)	0,460
Grade II - IV	3 (%17,6)	6 (%28,6)	0,104
Grade III - IV	0 (%0)	2 (%9,5)	0,492
Cilt	1 (%5,9)	7 (%33,3)	0,053
GİS	0	0	
KC	2 (%11,8)	1 (%4,8)	0,577
Graft Yetersizliği	4 (%23,5)	8 (%38,1)	0,542
Transplant ilişkili komplikasyon			
Kronik GVHD	3 (%17,6)	5 (%23,8)	0,708
Hemorajik Sıtık	1 (%5,9)	3 (%14,3)	0,613
Veno-okluzif Hastalık	0	0	
Trombotik Mikroangiopati	0	1 (%4,8)	1,000
Fulminan Hepatit	0	0	
Küremiz kaybı	0	3 (%14,3)	0,238
Tedavi (Transplant) ilişkili Mortalite	0	2 (%9,5)	0,492

Notlar: Sözlü sunumda sunulan hastaların 2.yıl verileri 2022 yılında - aynı kongrede sunulacaktır.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-03

Referans Numarası: 13

ALLOJENEİK KEMİK İLİĞİ NAKLİNDE DEFİBROTİD KULLANIMI GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI ÜZERİNE ETKİLİ Mİ?

İrfan Yavaşoğlu¹, Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçiler¹, Gürhan Kadıköylü², Gökhan Sargın³, Ali Zahit Bolaman¹

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Hematoloji B.D.

²İzmir Özel Kent Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği

³Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Erişkin Romatoloji-immünoloji B.D.

Giriş-amaç: Veno-okluzif hastalık/Sinüzoidal obstrüksiyon Sendromu(VOD/SOS), allojeneik kemik iliği naklinin (AKİT) endotel disfonksiyonu sonucu gelişen komplikasyonlarından. Tedavisinde endotel koruyucu ve trombotik-fibrinolitik düzenleyici etkilere ile defibrotid (DF) etkili olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda son yıllarda AKİT'te, VOD/SOS gelişimini önlemek amacıyla DF kullanımı artmaktadır. Graft versus host hastalığı (GVHD) ister akut ister kronik ve overlap olsun AKİT'teki en önemli morbidite ve mortalite nedenidir(1). Burada 2014-2020 yılları arasında AKİT uygulanan 81 hastayı DF kullanımı ve akut-kronik GVHD gelişimi açısından retrospektif olarak değerlendirdik.

Materyel-Metod: Değerlendirilen 81 hastanın 34'ü(%41,9) profilaksi amaçlı (25mg/kg/gün dozundan 21 gün) DF kullanırken 47 hasta kullanmamıştı. Akut ve kronik GVHD değerlendirmesi +100 gün üzerinden yapıldı(2, 3). Kronik GVHD hastanın yaşam süresi içinde değerlendirildi. 4 hastada overlap GVHD gözlemlendi. DF kullanımı ile akut GVHD daha fazla görülürken, kronik GVHD'de fark yoktu. Aynı şekilde GVHD (derece 1-2/3-4 olarak değerlendirildi) dereceleri arasında da fark saptanmadı. DF kullananlarda ilk 100 günde 5 hasta kaybedilirken, DF kullanımı olmayanlarda kayıp yoktu. DF kullanmayan grupta, 1 hastada EBMT kriterlerine göre VOD/SOS gelişimi gözlemlendi. Hastaların sonuçları Tablo 1'de özetlendi. Veriler SPSS 21 version ve Ki Kare testi ile değerlendirildi. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

Sonuç-Tartışma: DF kullanımı akut ve kronik GVHD gelişimi açısından değerlendirildi. Çalışmamızda DF kullanımı ile akut GVHD gelişimi daha fazla görüldü. Kronik GVHD gelişimi açısından fark saptanmadı.

Literatürde DF kullanımı ile GVHD ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Fareler üzerindeki in vitro çalışmada T lenfosit ve nötrofil etkileşimi üzerinden akut GVHD'de etkili olduğu gösterilmiştir (4). Diğer bir deneysel çalışmada "endotelial hücre line" aktivasyonunu inhibe ederek akut GVHD'yi baskıladığı gösterilmiştir(5). Klinik bir çalışmada ise bizim çalışmamıza zıt olarak akut GVHD daha az görülmüştür(6). Bizim çalışmamız bilgilere göre hem akut hem kronik GVHD'yi değerlendiren ilk çalışmadır. DF kullanımı profilaksi amaçlı daha çok VOD/SOS açısından yüksek riskli hastalarda tercih edilmektedir. Aynı riskli grup GVHD gelişimi açısından da önemlidir. Bu riskler çalışmamızda DF kullanılan grupta daha fazla akut GVHD görülmesini açıklayabilir. Hem DF kullanımının hem de GVHD gelişimine ait risk alt grupların değerlendirildiği homojen, yüksek sayıda hastayı içeren çalışmalar ile DF kullanımının GVHD üzerine etkisi açıklığa kavuşacaktır.

Anahtar kelimeler: Allojenik kemik iliği nakli, Defibrotid, Graft versus host hastalığı

Kaynaklar

- 1- Penack O, Marchetti M, Ruutu T, ve ark. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol. 2020 ;7(2):e157-e167.
- 2- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, ve ark. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 1974; 18:295- 304.
- 3- Madan H, Jagasia, Hildegard T. Greinix, Mukta Arora, ve ark. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 March ; 21(3): 389-401.
- 4- Garcia-Bernal D, Palomo M, Martinez CM, ve ark. Defibrotide inhibits donor leucocyte-endothelial interactions and protects against acute graft-versus-host disease. J Cell Mol Med. 2020 ;24:8031-8044.
- 5- Martinez-Sanchez J, Hamelmann H, Palomo M, ve ark. Acute Graft-vs.-Host Disease-Associated Endothelial Activation in vitro Is Prevented by Defibrotide. Front Immunol. 2019 ;10:2339.
- 6- Tekgündüz E, Kaya AH, Bozdağ SC, ve ark. Does defibrotide prophylaxis decrease the risk of acute graft versus host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation? Transfus Apher Sci. 2016 ;54:30-4.

Tablo 1. DF kullanımı olan -olmayan grubun kıyaslanması

	DF alanlar(n=34)	DF almayanlar(n=47)	p
Yaş	39,5±10	45±11	>0.05
Cinsiyet K / E	15 / 19	17 / 30	>0.05
Hastalık tipi: Myeloid -Lenfoid -Aplastik Anemi	25 - 7 - 2	28 - 18 - 1	0,028
Tedavi şekli: MAC -non MAC -RIC	13 - 5 - 16	16 - 17 - 14	0,043
Nakil tipi: 10/10 akraba içi - 10/10 akraba dışı - 9/10 akraba içi - 9/10 akraba dışı - Haplo	11 - 11 - 2 - 7 - 3	39 - 3 - 2 - 1 - 2	0,001
CD 34 kg/10 ⁶	8,1	7,6	>0,05
Verici yaşı	35±13	43±14	0,013
Akut GVHD Olmayan -Olan	6 - 28	18 - 29	0,047
Kronik GVHD Olmayan -Olan	20 - 9	38 - 9	0,274
Overlap GVHD	2	2	
VOD/SOS gelişimi	-	1	

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-04

Referans Numarası: 18

PERİFERİK KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONUNDA MOBİLİZASYON BAŞARISINA VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN ETKİSİSevil Sadri¹, Yaşa Gül Mutlu¹¹İstanbul Medipol Üniversitesi

Giriş: Ototolog kök hücre nakli (OKHN), hematopoeitik malignitelerin birçoğunun başlangıcında veya nüks durumunda tedavinin önemli bir parçasını oluşturur. OKHN öncesi periferik kök hücre mobilizasyonunda mobilizasyon başarısını etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır. Bunlar daha önceki tedaviler, >60 yaş, trombositopeni, radyoterapi öyküsü ve daha önce lenalidomid maruziyeti olarak sayılabilir. Vücut kitle indeksi(VKI) veya obezite kök hücre mobilizasyon başarısı ile ilişkili bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda da VKİ ve obezitenin otolog periferik kök hücre mobilizasyonu ile ilişkisi incelenmiştir.

Materyal Method: 2018-2020 yılları arasında merkezimizde periferik kök hücre mobilizasyonu yapılan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı, aldıkları kemoterapi sayısı, radyoterapi maruziyetleri, mobilizasyon teknikleri (izole GCF ve kemomobilizasyon) gibi verileri kaydedilmiştir. VKİ'ne göre hastalar 3 gruba ayrılmıştır. VKİ 18-25 arası normal, 25-30 arası kilolu, >30 olanlar obez olarak kabul edilmiştir. Toplamda büyüme faktörü aldıkları(G-CSF) gün sayısı, toplama günü ölçülen CD34 düzeyleri, toplama günü ölçülen lökosit sayısı, trombosit ve nötrofil engraftman günleri ve mobilizasyon için yatış süreleri 3 gruba ayrılarak VKİ'ne göre kıyaslanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplamda 84 hasta dahil edilmiştir. Bunların %46,4'ü (n=39) kadın, %53,6 (n=45) erkektir. Hastaların median yaş ortalaması 51,05±13,08 olarak bulunmuştur. Tanı dağılımına bakıldığında çalışmaya dahil edilen 40 hasta multipl miyelom tanılı, 11 hasta diffüz büyük B hücreli lenfoma(DBBHL), 8 hasta Hodgkin Lenfoma tanılı, 25 hasta ise diğer maligniteler grubuna dahil idi. Hastaların 23'ü(%27.3) kadar normal, 28'i(%34.5) kadarı kilolu, 32'si(%38.2)kadarı obez olarak bulundu. VKİ'ne göre 3 gruba ayrılan hastalar mobilizasyon yeterliliği ve otolog nakildeki engraftman günlerine göre kıyaslanmıştır. VKİ'ne göre 3 gruba ayrılan periferik kök hücre mobilizasyon hastalarının, VKİ'lerine göre yetersiz mobilizasyon, mobilizasyon sırasında gerekli büyüme faktörü gün sayısı, toplama günü sayılan CD34 sayısı, mobilizasyon günü ölçülen lökosit sayısı, trombosit ve nötrofil engraftman günü ve mobilizasyon için yatış günü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Sonuç: VKİ'nin periferik kök hücre mobilizasyonu üzerine etkisinin sonuçları yapılan çalışmalarda oldukça heterojen ve belirsiz bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da periferik kök hücre mobilizasyonunda VKİ faktörü mobilizasyon başarısına etkisiz olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: mobilizasyon, vücut kitle indeksi, otolog kök hücre nakli

Tablo 1. Mobilizasyon başarısı, engraftman zamanı ve yatış süresinin VKİ ile ilişkisi

		n	Ort±Ss	Min-Max (Median)	p
GSF Gün Sayısı	Normal	23	7,35±3,11	4-14 (6)	0,105
	Kilolu	28	5,97±2,41	3-12 (5)	
	Obez	31	5,72±1,82	3-11 (5)	
CD 34	Normal	23	50,04±39,79	9-200 (36)	0,288
	Kilolu	28	71,92±72,01	8,8-374 (52,5)	
	Obez	31	69,34±51,91	3-238 (62)	
Hücre Sayısı	Normal	23	9,09±4,56	4-27 (7,2)	0,212
	Kilolu	28	8,63±3,89	0,5-19 (7,75)	
	Obez	31	7,17±2,93	2-12 (7,1)	
PLT Engraftman	Normal	23	15,9±6,17	8-35 (13,5)	0,329
	Kilolu	28	14±4,48	10-30 (13)	
	Obez	31	13,32±3,03	8-25 (13)	
Nötrofil Engraftman	Normal	23	12,82±1,99	10-20 (12)	0,287
	Kilolu	28	12,08±1,28	10-15 (12)	
	Obez	31	12,13±1,84	9-19 (12)	
Mobilizasyon İçin Yatış Süresi	Normal	23	16,3±6,2	5-27 (17)	0,285
	Kilolu	28	16,32±7,57	5-42 (17)	
	Obez	31	15,32±5,04	5-29 (15)	

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-05

Referans Numarası: 24

COVID-19 PANDEMİSİNDE ALLOJENEİK HEMATOPOETİK HÜCRELERİN KRİYOPREZERVASYONUEkin Kırcaçlı¹, Cemalettin Öztürk¹, Hülya Yılmaz², Yasin Yıldırım², Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Osman İlhan¹, Meral Bektaş¹, Günhan Gürman¹, Meltem Kurt Yüksel¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aferez Ünitesi

Giriş ve Amaç: Allojeneik kök hücre nakillerinde (AKHN) kök hücrenin kriyoprezervasyonu, canlı kök hücre sayısını azaltarak nakil başarısını etkileyeceği için önerilmemektedir [1]. COVID-19 pandemi sürecinde hasta, verici ve ürün güvenliğini sağlayabilmek için, uluslararası [2] ve ulusal [3] bilimsel dernekler tarafından öneriler sunulmuştur. Avrupa Kemik İliği Nakli Cemiyeti (EBMT) 8 Mart'ta yayımladığı önerilerinde, verici adayının toplum kökenli Covid-19 riski varsa, ürünün dondurularak saklanması ve böylece başarılı koleksiyon yapılana kadar hastanın hazırlık rejimine başlamaması önerilmiştir [2].

Amaç: Öneriler ışığında çevre kanından dondurularak yapılan AKHN sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Hastalar ve yöntem: Pandemi döneminde (Mart 2020- Ocak 2021) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ürünü dondurulup AKHN yapılmış olan hastaların verileri geriye yönelik olarak toplanmıştır. Tüm analizler SPSS ver. 20.0 ile yapılmıştır.

Sonuçlar: Toplam 32 hastaya donmuş ürünle nakil yapılmış olup bu hastaların özelliklerinin dağılımı tablo 1'deki gibidir:

Merkezimizde AKHN hızı pandemiyle birlikte anlamlı şekilde azalmamıştır (11 ayda 33 adet periferik kök hücre nakli). Ötelenemeyecek nakiller pandeminde özellikle anlam kazandığından nakillerin çoğu AML nedeniyle yapılmıştır. Kemik iliği "harvest"ı yerine çoğu hastada çevre kanından elde edilen ürünle AKHN yapılmıştır. Ürünler en fazla 14 gün dondurulmuş olarak saklanmıştır. Hem akraba hem de akraba dışından alınan ürünler dondurulmuştur. Ürün dondurulduğu halde naklin gerçekleşmediği olmamıştır. 2 hasta +28. günden önce vefat ettiğinden onların verileri nakil sonuçları içine dahil edilememiştir.

Pandemiden önce sadece otolog ürünler dondurulup saklanırken pandemiyle birlikte allojenik ürünlerin de dondurulması maliyetleri artırmakla beraber anlamlı engraftman başarısızlığına sebep olmamış;

aksine nakil sürecinin daha kontrollü ve planlı devam etmesini sağlamıştır. Merkezimize dondurulmuş ürünle nakil yapılan hastaların ortalama takip süresi 105 (18- 245) gün olup henüz kısa olduğundan, uzun süreli sağkalım verileri bu aşamada verilmemiştir.

Tartışma: Bu çalışmanın sonuçlarına göre, pandemi önlemlerine uygun şekilde, AKHN' de dondurulmuş ürün kullanılması etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Kimi ülkeler ve merkezler kriyoprezervasyonu bırakmış olmakla beraber, olası yeni bir dalga ile beraber bu önlemlerin tekrar geçerliliğini kazanacağı düşünülmektedir. Covid-19 pandemisiyle birlikte zaten aciliyet arz etmeyen nakiller ötelenmiş olup, ötelenemeyecek nakillerde bu önlemlere uyularak naklin devam etmesi hayati önem arz edecektir.

Anahtar kelimeler: Covid-19, allojeneik hematopoetik kök hücre nakli, kök hücre kriyoprezervasyonu

Kaynaklar

1. Frey, N.V. and S.C. Goldstein, Cryopreservation of Allogeneic Stem Cell Products, in Allogeneic Stem Cell Transplantation. 2010, Springer. p. 427-439.
2. EBMT, CORONAVIRUS DISEASE COVID-19: Updated EBMT RECOMMENDATIONS (8th March 2020) 2020.
3. Türk Hematoloji Derneği Kök Hücre Nakli Bilimsel Alt Komitesi, <http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/THD%20KHN%20COVID-19%20Acil%20Durum%20Plan%20C4%B1%20O%CC%88nerileri.pdf>. 2020.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Yaş (ortanca)	40 (22- 72)
Erkek/ Kadın	20/ 12
Tanı	
AML	18 (% 56,2)
B-ALL	3 (% 9,5)
T-ALL	2 (% 6,3)
MDS- RAEB	4 (% 12,5)
Kronik nötrofilik lösemi	1 (% 3,1)
Langerhans hücreli histiositoz	1 (% 3,1)
Lenfoma	1 (% 3,1)
Bifenotipik lösemi	1 (% 3,1)
Atipik KML	1 (% 3,1)
Nakil öncesi durum	
Tam remisyon	12 (% 37,5)
ÖKH (+) remisyon	12 (% 37,5)
Kısmi yanıt	1 (% 3,1)
Aktif hastalık	7 (% 21,9)
HLA uyumu	
10/ 10	20 (% 62,5)
9/ 10	5 (% 15,6)
Haploidentik	7 (% 21,9)
Ürün viyabilitesi (%)	90 (85- 100)
Myeloablatif/ RIC- reduced toxicity	26/ 6
Ortanca ürün miktarı (x10 ⁶ / kg)	6,36 (3,39- 8,25)
AML: akut myeloid lösemi, ALL: akut lenfoblastik lösemi, MDS: myelodisplastik sendrom, KML: kronik myeloid lösemi, ÖKH: ölçülebilir kalıntı hastalık	

Tablo 2. Nakil sonuçları

Trombosit engraftman günü	
> 20.000/ mm ³	+10 (9- 28)
> 50.000/ mm ³	+16 (15- 35)
Nötrofil engraftman günü	
> 500/ mm ³	+11 (9- 19)
> 1000/ mm ³	+14 (13- 29)
Miyeloid/ T kimerizm	
Tam	28 (% 87,5)
< % 95	2 (% 6,2)
Birincil engraftman yetmezliği	3 (% 9,5)
İkincil engraftman yetmezliği	-
Birincil graft yetmezliği	-
İkincil graft yetmezliği	-
aGvHD	
Var	12 (% 37,5)
Yok	19 (% 59,4)
Değerlendirilemez	1 (% 3,1)
Febril nötropeni	15 (% 46,9)
Nakil sürecinde Covid-19 enfeksiyonu	3 (% 9,3)
Eksitus	8 (% 25)
aGvHD: akut graft vs host hastalığı	

Hematopoietik Kök Hücreler

SS-06

Referans Numarası: 25

KAN GRUBU UYUŞUMSUZLUĞUNUN HAPLOİDENTİK TRANSPLANT SONUÇLARINA ETKİSİ VE KAN GRUBU DÖNÜŞÜM SÜRECİ

Melis Gökçöz¹, Uğur Şahin², Ayla Gökmen², Ender Soydan², Güldane Cengiz Seval¹, Önder Arslan¹, Muhit Özcan¹, Pervin Topçuoğlu¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

²Ankara Medicana Hastanesi

Giriş ve Amaç: AHKN malign ve malign olmayan hematolojik hastalıkları şifa ile tedavi etme potansiyeli olan bir tedavi yöntemidir. AHKN tedavisinde en iyi sonuçlar HLA tam uyumlu kardeş vericilerden alınan kök hücreler ile yapılan nakillerle sağlanmaktadır. Ancak bir hastanın bir kardeşinin HLA tam uyumlu verici olma ihtimali %25'tir. Kaynakların taranması sonucu HLA tam uyumlu verici bulunamaz ise tekrar aile içi taramaya dönülür ve haploidentik vericiler taranır. HHKN'nde verici seçimi için her ne kadar şart olmasa da ABO kan grubu uyumunu da vericinin tercih edilme nedenlerinden biridir. Bu çalışmada biz kan grubu uyumsuzluğunun HHKN üzerinde; alıcıda kan grubu dönüşüm sürecini, erken ve geç dönem hematolojik komplikasyonları, transplant kinetiklerini incelemeyi amaçladık.

Hastalar-Metod: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı ve Ankara Medicana International Hastanesi Hematoloji Bölümü Kök Hücre Nakil Ünitelerinde 2012-2020 yılları arasında hematolojik bir hastalık nedeniyle haploidentik periferik kan kök hücre nakli yapılan hastaların 123'ü çalışmaya alındı. İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 for Windows programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normallik analizi Kolmogorov Smirnov testi ve beraberinde tanımlayıcı istatistiklerden skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. Tüm verilerde en az bir grupta veriler normal dağılmadığından tüm testler non-parametrik yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin fark analizi Mann Whitney-U testi ile ve birden fazla grup için Kruskal Wallis testi yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması Ki-Kare Analizi ile yapıldı. Sağkalım analizi Kaplan Meier Survival Analizi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular: Tüm hastalar önce ABO uyum durumuna göre engraftman kinetikleri açısından değerlendirildiğinde; Nötrofil ve Trombosit engraftmanı açısından da istatistiksel farklılık yoktu. Eritrosit engraftmanları sadece Ankara Üniversitesi 44 Hematoloji Bilim Dalı verileri ile değerlendirildi. İstatistiksel fark yoktu. Akut ve Kronik GvHD insidansı açısından da istatistiksel farklılık yoktu. Saf eritroid aplazi açısından değerlendirildiğinde; ABO uyumlu grupta %5 (n=1), major uyumsuz grupta %14 (n=1), olarak saptandı. Gruplar arasında fark yoktu. Nüks, Nüks Olmayan Mortalite, Erken transplant ilişkili mortalite, Geç transplant ilişkili mortalite, Toplam ve Lösemisiz sağ kalım açısından da gruplar arasında fark yoktu. ABO uyumsuz grup sadece AÜTF Hematoloji Bilim Dalı'nda HHKN olan hasta grubunda değerlendirilebildi. İstatistiksel anlamlılık bir sonuca ulaşamadık.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışmada verici ve alıcı ABO uyumlu olan ve ABO uyumlu olmayan HHKN yapılan hastaların miyeloablatif ve non miyeloablatif hazırlık rejimlerinin de etkisi altında; engraftman kinetikleri, akut ve kronik GvHD, relaps, relaps olmayan mortalite, toplam sağ kalım ve lösemisiz sağ kalım üzerine olumsuz etkisi izlenmemiştir. Çalışmamızdaki sınırlı ve yaygın Kr. GVHD kendi arasında istatistiksel olarak karşılaştırılamayacak durumda olduğu için yorum yapılamamaktadır.

Anahtar kelimeler: Haploidentik kök hücre nakli, ABO kan grubu

Kaynaklar

1. Jonathan Canaani, Bipin N Savani, Myriam Labopin, Xiao-jun Huang, Fabio Ciceri, William Arcese, Johanna Tischer, Yener Koc, Benedetto Bruno, Zafer Gülbaz, Didier Blaise, Johan Maertens, Gerhard Ehninger, Mohamad Mohty, Arnon Nagler. Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Haematologica June 2017 102: 1066-1074
2. Jonathan Canaani, Bipin N Savani, Myriam Labopin, Xiao-jun Huang, Fabio Ciceri, William Arcese, Johanna Tischer, Yener Koc, Benedetto Bruno, Zafer Gülbaz, Didier Blaise, Johan Maertens, Gerhard Ehninger, Mohamad Mohty and Arnon Nagler. Haematologica 2017 Volume 102(6):1066-1074 Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT

■ Multipl Myelom

SS-07

Referans Numarası: 30

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA RENAL YETMEZLİK İLE MELFELAN TOKSİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Fazıl Çağrı Hunutlu¹, Fahir Öz kalemkas²¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları A.B.d.; Bursa Karacabey Devlet Hastanesi²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji B.d

Otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN), 65 yaş altı multipl myelom (MM) tanılı hastalar ve relaps/refrakter lenfoma tanılı hastalarda uygulanan standart tedavi yöntemlerinin başında gelmektedir. Özellikle MM tanılı hastalarda hastalığın önemli bir komorbiditesi olan renal yetmezlik, tedavi seçimlerini önemli ölçüde etkilemektedir. 107 MM, 31 lenfoma tanılı toplam 138 hastadan oluşan bu çalışmanın amacı, renal yetmezliği olup OHKHN planlanan hastalardaki nakil hazırlık rejiminde kullanılan melfelan kemoterapisinin bu hasta grubu üzerindeki etkinliğini ve yan etki profilini retrospektif olarak ortaya koymaktır.

Çalışmaya Ocak 2010- Ocak 2019 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kemik İliği Nakil Ünitesinde OHKHN uygulanan 18 yaşından büyük 138 hasta dahil edildi. Hastaların dosyaları, kemik iliği nakil epikrizleri ve hastane bilgi işlem sistemi kullanılarak retrospektif olarak tarandı. Hastaların primer tanıları, nakil öncesinde alınan tedaviler, renal fonksiyonları, kök hücre toplama rejimleri, nakil hazırlık rejimleri, nakil sırasında gelişen komplikasyonlar, engrafman süreleri, nüks durumları ve toplam yaşam süreleri incelendi.

Hastalar GFR düzeyine göre iki gruba ayrıldı (GFR<60, GFR≥ 60). Her iki grupta da erkek cinsiyet ağırlıktayken düşük GFR'li grupta medyan yaş 58, normal GFR düzeyine sahip olan grupta medyan yaş 55 olarak saptandı. Toplam 138 hastanın 107'si MM, 31'i lenfoma tanılı olup, primer tanıya göre iki GFR düzeyi arasında fark saptanmadı. MM tanılı hastalarda lenalidomid kullanımı düşük GFR grubunda daha yüksek oranda saptandı (p<0,041). Kök hücre toplama rejimi açısından iki grup arasında fark saptanmazken melfelan 140mg/m² dozunun düşük GFR'li grupta nakil hazırlık rejimi olarak daha fazla tercih edildiği saptandı (p<0,001). MM tanılı hastalar arasında melfelan kemoterapisinin yan etkileri değerlendirildiğinde mukozit görülme sıklığı ve şiddeti düşük GFR'ye sahip hasta grubunda daha yüksek oranda saptandı (p<0,016). Medyan nötrofil ve trombosit>20.000/mm³ engrafman süreleri arasında iki grup arasında fark saptanmazken, trombosit>50.000/mm³ engrafman süresi düşük GFR'ye sahip grupta daha uzun olarak saptandı. Nakil hazırlığında kullanılan melfelan dozuna göre yapılan karşılaştırma sonucunda her iki grup arasında yan etki, hastalıklı sağkalım ve genel sağkalım açısından fark saptanmadı. MM tanılı hastalar arasında GFR düzeyine göre yapılan yaşam analizlerinde hastalıklı sağkalım ve genel sağkalım açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

Sonuç olarak melfelan kemoterapisi renal yetmezliği olan hastalarda OHKHN için güvenle kullanılabilir etkin bir tedavi rejimidir. Melfelan 140mg/m² ve 200mg/m² dozları arasında yan etki ve yaşam süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Otolog hematopoetik kök hücre nakli, melfelan, renal yetmezlik, multipl myelom

Kaynaklar

Türk Hematoloji Derneği Multipl Myelom Tanı ve Tedavi Kılavuzu Sürüm 1.02.; 2016.

St Bernard R, Chodirker L, Masih-Khan E, et al. Efficacy, toxicity and mortality of autologous SCT in multiple myeloma patients with dialysis-dependent renal failure. Bone Marrow Transplant. 2015;50(1):95-99.

Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, et al. Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: Results from the collaboration to collect autologous transplant outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT chronic malignancies working party. Haematologica. 2018;103(3):514-521.Carlson K. Melphalan 200 mg/m² with blood stem cell support as first-line myeloma therapy: Impact of glomerular filtration rate on engraftment, transplantation-related toxicity and survival. Bone Marrow Transplant. 2005;35(10):985-990.

Tamaki M, Nakasone H, Gomoy A, et al. Lower glomerular filtration rate predicts increased hepatic and mucosal toxicity in myeloma patients treated with high-dose melphalan. Int J Hematol. 2018;108(4):423-431.

Augeul-Meunier K, Chretien ML, Stoppa AM, et al. Extending autologous transplantation as first line therapy in multiple myeloma patients with severe renal impairment: A retrospective study by the SFGM-TC. Bone Marrow Transplant. 2018;53(6):749-755.

Tablo 1. eGFR düzeyine göre hasta karakteristikleri

	eGFR<60	eGFR≥ 60	p-değeri
Yaş (Yıl)	58 (49:70)	55 (20:71)	0,040
ISS Evre 1	5 (%27,8)	28 (%31,80)	0,038
ISS Evre 2	2 (%11,10)	32 (%36,40)	0,038
ISS Evre 3	11 (%61,10)	28 (%31,80)	0,038
Lenalidomid Bazlı Rejim	10 (%47,60)	30 (%25,60)	0,041
Bortezomib Bazlı Rejim	18 (%85,70)	85 (%72,60)	0,205
Nakil Hazırlık Rejimi Melfelan 200mg/m ²	10 (%10,40)	86 (%89,60)	<0,001
Nakil Hazırlık Rejimi Melfelan 140mg/m ²	8 (%72,70)	3 (%27,30)	<0,001
Serum Kreatinin Düzeyi	1,60 (1,2:8)	0,70 (0,5:1,2)	<0,001
Hd İhtiyacı	2 (%9,50)	0	0,022
EF<50	1 (%4,80)	3 (%2,6)	0,022
EF≥50	20 (%95,20)	87 (%97,40)	0,487

Tablo 2. MM hastalarında nakil sırasında gelişen komplikasyonların ve engrafman sürelerinin gfr düzeyine göre değerlendirilmesi

	eGFR<60 (n=18)	eGFR≥ 60 (n=89)	p-değeri
Nakilde Renal Yetmezlik var Hd İhtiyacı yok	7 (%38,90)	18 (%20,20)	0,132
Nakilde Renal Yetmezlik var Hd İhtiyacı var	1 (%5,60)	3 (%3,40)	0,132
Nakilde Renal Yetmezlik yok	10 (%55,60)	68 (%76,40)	0,132
Transaminaz Yüksekliği	0	11 (%12,40)	0,205
Serum Bilirubin Yüksekliği	2 (%11,10)	13 (%14,60)	>0,99
Grade 1-2 Mukozit	10 (%55,60)	47 (%52,80)	0,016
Grade 3-4 Mukozit	5 (%27,80)	5 (%5,60)	0,016
Mukozit Yok	3 (%16,60)	37 (%41,60)	0,016
Grade 1-2 Diare	5 (%27,80)	40 (%44,90)	0,297
Grade 3-4 Diare	13 (%72,20)	45 (%50,60)	0,297
Diare yok	0	4 (%4,50)	0,297
Fen Atağı	16 (%88,90)	86 (%96,60)	0,196
Septik Şok	1 (%5,60)	3 (%3,40)	0,527
Nötrofil Engraftmanı (Gün)	11 (9:14)	11 (8:40)	0,002
Trombosit 20bin Engraftmanı (Gün)	14 (10:33)	12 (8:54)	0,117
Trombosit 50bin Engraftmanı (Gün)	21 (14:39)	17 (10:90)	0,006

Tablo 3. MM tanılı hastalarda melfelan dozuna göre yan etki ve engraftman sürelerinin karşılaştırılması

	Melfelan 140 mg/ m ² (n=11)	Melfelan 200 mg/ m ² (n=96)	p-değeri
Transaminaz Yüksekliği	1(%9,10)	10(%10,40)	>0,99
Serum Bilirubin Yüksekliği	2(%18,20)	13(%13,50)	0,651
Grade 1-2 Mukozit	6(%54,50)	51(%53,10)	>0,99
Grade 3-4 Mukozit	1(%9,10)	9(%9,40)	>0,99
Mukozit Yok	4(%36,40)	36(%37,50)	>0,99
Grade 1-2 Diare	7(%63,60)	38(%39,60)	0,337
Grade 3-4 Diare	4(%36,40)	54(%56,30)	0,337
Diare Yok	0	4(%4,20)	0,337
Nötrofil engraftmanı (Gün)	11(10:12)	11(8:40)	0,322
Trombosit 20 bin engraftmanı (Gün)	13(11:28)	12,50(8:54)	0,297
Trombosit 50 bin engraftmanı (Gün)	21(14:35)	17(10:90)	0,065

Tablo 4. GFR düzeyi, nakil hazırlık rejiminde kullanılan melfelan dozunun mm tanılı hastalarda hastaliksiz sağkalım üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi

	Risk altındaki hasta Sayısı (%)	Nüks Sayısı (%)	Hastaliksiz Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri
Melfelan 140 mg/m ²	11(%10,28)	4(%36,36)	39±8,42	0,882
Melfelan 200 mg/m ²	96(%89,72)	44(%45,83)	54,38±6,76	0,882
eGFR<60	18(%16,82)	5(%27,77)	42,87±6,33	0,331
eGFR≥60	89(%83,18)	43(%48,31)	53,95±6,90	0,331

Tablo 5. GFR düzeyi, nakil hazırlık rejiminde kullanılan melfelan dozunun mm tanılı hastalarda genel yaşam süresi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi

	Risk altındaki hasta Sayısı (%)	Ex Sayısı (%)	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri
Melfelan 140 mg/m ²	11(%10,28)	2(%18,18)	68,47±3,98	0,665
Melfelan 200 mg/m ²	96(%89,72)	26(%27,08)	124,43±11,27	0,665
eGFR<60	18(%16,82)	2(%11,11)	81,03±7,49	0,387
eGFR≥60	89(%83,18)	26(%29,21)	121,11±11,59	0,387

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-08

Referans Numarası: 33

ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNİ TAKİBEN BK VİRÜS HEMORAJİK SİSTİTİ: İNSİDANS, RİSK FAKTÖRLERİ VE MORTALİTEHüseyin Saffet Beköz¹, Berrin Balık Aydın¹, Yaşa Gül Mutlu¹, Güneş Dorukhan Çavuşoğlu², Elif Ertas³, Fatma Deniz Sargın¹¹Istanbul Medipol Üniversitesi, Hematoloji B.d.²Istanbul Medipol Üniversitesi, İç Hastalıkları A.b.d.³Mersin Üniversitesi, Medices Aek

Giriş: BK virüse bağlı hemorajik sistit (BKV-HS), allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonundan (allo-HKN) [1] sonra asemptomatik virüsü ile şiddetli hemorajik sistite (HS) kadar değişen belirtilerle ilişkili yaygın ve önemli bir komplikasyondur [2].BKV-HS, HKN alıcılarının %5 ila %68'inde görülür [3,4] ve hastaneye yatış, böbrek disfonksiyonu [5,6] ve artmış mortalitenin [7,8] bir sonucu olabilir.Bu çalışmanın amacı, BKV-HS gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini belirlemek ve BKV-HS'nin total sağkalım, nakil ilişkili mortalite ve allo-HKN sonrası nüks riskindeki etkisini değerlendirmektir.

Materyaller ve Metod: Mayıs 2014 ile Eylül 2020 tarihleri arasında merkezimizde yapılan tüm allojenik nakiller çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak BK virus enfeksiyonu gelişen tüm hastaların tanıları, verici tipleri, kök hücre Kaynakları, mortalite / 100. Gün mortaliteleri, hazırlama rejimleri, ATG kullanımı, CMV reaktivasyonu, hemorajik sistit varlığı, BK virus enfeksiyonu tedavisi, steroid alıp almadığı ve dozları, nötrofil ve trombosit engraftman günleri ve BK virus titresi bilgileri dosya kayıtlarından ve hastane bilgi sisteminden edinildi. Bu çalışma ile allojenik hematopoietik kök hücre naklini takiben BK virüsü ile ilişkili hemorajik sistit insidansı, risk faktörleri ve mortalite incelendi.

Bulgular: Toplamda 155 hastaya allojenik nakil yapıldı. Bunların 10'u kadın (%25) 30'u erkek (%75) olmak üzere 40 hastada BK virus enfeksiyonu gelişti. 8'inde (%20) kemik iliği kaynaklı kök hücre, 32'sinde (%80) periferik kan kaynaklı kök hücre kullanıldı. Medyan yaş 34 (19-67), medyan CD 34 düzeyi 7,5x10⁶ (1,3-17x10⁶), medyan nötrofil engraftmanı 15(11-35), medyan trombosit engraftmanı 17 (7-64), medyan BK virus titresi 1x10⁹, medyan hemorajik sistit gelişme günü 30(2-189) idi. BK virus gelişen 21 (%52,5) hasta MSD, 11(%27,5) hasta MUD, 8 (%20) hasta haploidentik allojenik kök hücre nakilli idi. BK virus enfeksiyonu gelişen 27 (%67,5) hastada miyeloablative, 13(%32,5) hastada RIC kemoterapi rejimi ile nakil yapılmıştı. GVHD profilaksisi olarak 35 hasta (%80) siklosporin a ve metotrexat, 8 hasta (%20) post siklofosfamid almıştı. Hastaların 25'inde (%62,5) hazırlama rejimi ATG ile yapılmıştı, kalan 15 hastada (%37,5) ATG kullanılmadı. 28 hasta steroid almıştı, bunlardan 20'si (%71,5) 1 mg/kg'dan, 6'sı (%21,4) 2 mg/kg'dan, 2'si (%7,1) 0,5 mg/kg'dan almıştı. 28 hastada (%70) eşlik eden CMV reaktivasyonu görüldü. Hastaların 29'unda (%72,5) GVHD gelişmişti; 4 hastada grade 1 (%13,8), 10 hastada grade 2 (%34,5), 3 hastada grade 3 (%10,3), 12 hastada grade 4 (%41,4) GVHD mevcuttu. Hemorajik sistit düzeyi açısından hastalar grade 1 – mikroskopik hematüri 16 hasta (%40),grade 2 makroskopik hematüri 13 hasta (%32,5),grade 3 makroskopik hematüri ve küçük pıhtı 6 hasta (%15),grade 4 makroskopik hematüri ve gross pıhtı 5 hasta (%12,5) olarak gruplara ayrıldı.32 hasta (%80) BK viremi nedeniyle tedavi alırken, 8 hasta (%20) tedavi almadı. BK viremi gelişen hiçbir hastada cidofovir ihtiyacı olmadı; 28 hasta (%70) hidrasyon, 4 hasta (%10) irrigasyon tedavisi, 16 hasta (%40) ciprofloksasin tedavisi almıştı. 4 (%10) hasta ilk yüz günde ex olmuştu ve yüzüncü gün mortalite açısından BK virus gelişenlerde anlamlı bir artış görülmedi. GVHD grade'i ile ve 100. Gün mortalite ile hemorajik sistit gelişimi arasında anlamlı ilişki yoktu.(p değeri 0,15 ve p değeri 0,48) Total sağkalıma bakıldığında hastaların 20'si hayatta (%50), 20'si ex olmuştu. Kontrol grubunu da dahil ettiğimiz çalışmamız devam etmektedir.

Sonuç: BKV hastalığı HSCT sonrası önemli ve uzun süreli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.HSCT sonrası BKV hastalığı ve profilaksiyi ve tedaviyi daha iyi tanımlamak için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: BK viremi, allojenik kök hücre nakli, hemorajik sistit

Kaynaklar

- Dropulic LK, Jones RJ. Kan ve ilik nakli alıcılarında Polyomavirüs BK enfeksiyonu. Kemik iliği nakli. 2008; 41: 1118.
- Reploeg MD, Storch GA, Clifford DB. Bk virüsü: klinik bir inceleme. Clin Infect Dis. 2001; 33: 191-202.
- Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK kemik iliği nakli alıcılarında hemorajik sistitli virüsü. N Engl J Med. 1986; 315: 230-234.
- Bedi A, Miller CB, Hanson JL, vd. BK virüsünün kemik iliğini takiben hemorajik sistite karşı profilaksi başarısızlığı ile ilişkisi transplantasyon. J Clin Oncol. 1995; 13: 1103-1109.
- Lekakis LJ, Macrinici V, Baraboutis IG, et al. Allojenik kök hücre transplantasyonundan sonra BK virüsü nefropatisi: Bir olgu sunumu ve literatür incelemesi Am J Hematol. 2009; 84: 243-246.
- Limaye AP, Smith KD, Cook L, vd. Renal olmayan transplant alıcılarının doğal böbreklerinde poliomavirüs nefropatisi. J Transplant duyuyorum. 2005; 5: 614-620.
- Dalianis T, Ljungman P. Tam miyeloablative koşullandırma ve ilgisiz HLA uyumsuz donör, BK virüsü pozitif riskini artırır allojenik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda hemorajik sistit. Anticancer Res. 2011; 31: 939-944.
- Dropulic LK, Jones RJ. Kan ve ilik nakli alıcılarında Polyomavirüs BK enfeksiyonu. Kemik iliği nakli. 2008; 41: 11-18.

Tablo 1. 100. gün mortalite, GVHD ve HS Özelliklerinin Değerlendirilmesi (n=40)

100. gün	EX+ (n=4)	EX- (n=36)	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	p value
HS	25,25±15,58	39,75±25,43	0,48*
GVHD	Grade 1-2 (n=14)	Grade 3-4 (n=16)	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
HS	26,64±12,28	43,81±42,05	0,15*

*Student testi

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-09

Referans Numarası: 34

9/10-10/10 HLA DOKU UYUMLU AKRABA DIŞI DONÖRDEN KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SIKLOFOSFAMİD TEMELLİ GVHH PROFİLAKSİSİ

Murat Yıldırım¹, Selim Sayın¹, Melda Özkan¹, Esra Yılmaz², Ferit Avcu³, Ali Uğur Ural⁴, Meltem Ayli¹¹Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği Ve Eriskin Kit Merkezi²Gülhane Tıp Fakültesi Tıp Bilisimi Bd³Memorial Ankara Hastanesi, Hematoloji Kliniği Ve Eriskin Kit Merkezi⁴Bayındır Söğütözü Hastanesi, Hematoloji Kliniği Ve Eriskin Kit Merkezi

Giriş: Akraba dışı donörden allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) sonrası greft versus-host hastalığı (GVHH) için ideal profilaksi rejimi halen tam olarak belirlenememiştir. Bu olgularda GVHH için uygulanan anti-timosit globülin (ATG), kalsinörin inhibitörleri, metotreksat, mikofenolatmofetil (MMF), nakil sonrası siklofosfamid (PTCy) ve kombinasyonları ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalar çok sınırlıdır. Geçmişte sıklıkla ATG ve kombinasyonları kullanıma rağmen, son yıllara PTCy ilgili olumlu gelişmeler nedeniyle kullanımı artmaktadır.

Materyal Metod: Çalışmaya 3 merkezden 2015-2020 yılları arasında 9/10-10/10 HLA doku uyumlu akraba dışı donörden allo-HKHN yapılan ve nakil sonrası GVHH profilaksisinde siklofosfamid+tacrolimus+metotreksat ya da siklofosfamid+siklosporin kullanılan hastalar retrospektif tarandı.

Sonuçlar: Çalışmaya 25 erkek, 16 kadın toplam 41 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaş 40,8 olan (21-67) olup, 23'ü AML, 11'ü ALL, 3'ü Non Hodgkin Lenfoma, 2'si MDS, 1'i bifenotipik lösemi ve 1'i Hodgkin Lenfoma'dır. HLA doku uyumu hastaların 42'sinde 9/10, 9'unda 10/10'du. Hastalara myeloablative tedavi olarak 35'üne TBI (800-1200cGy) +Flu (30mg/m²x5), 5'ine Cy (60mg/kgx2)+TBI (1200cGy), 1'ine Treosulfan (10 gr/m²x3)+Flu (40mg/m²x4) verilmiştir. 27 hastada Tacrolimus (-3. günden itibaren) + MTX (+1,+3,+6.gün) ile birlikte PTCy (nakil 72. ve 96. saatte), 13 hastada siklosporin (+3. Günden itibaren) ile birlikte PTCy (nakil 72. ve 96.

saatte), 1 hastada siklosporin (+5. Günden itibaren) + mikofenolat mofetil (+5. Günden itibaren) ile birlikte PTCy (nakil 72. ve 96. saatte) uygulanmıştır. Hastalarda ortalama 18. Gün nötrofil (11-31) ve 22. gün trombosit (9-48) engraftmanı gözlenmiştir. Akut GVHH Grade I-II %26.8 ve Grade III-IV %4.9 ve kronik GVHH %12.2 oranlarında gözlenmiştir. Nakil sonrası mortalite oranları; 30. gün %4.9; 100. gün %12.2; 180. Gün %25.7 ve 1.yıl %34.3 dir. Nakil ilişkili mortalite %2.4 olup, nüks ilişkili mortalite %21.9 ve nüks ilişkili olmayan mortalite oranı %31,7'dür. Olgularımız ATG uygulanan akraba dışı allo-HKHN olguları literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında; akut GVHH Grade I-II (%26.8 ve %45), Grade III-IV (4.9 ve %27), Kronik GVHH (%12.2 ve %65) oranları belirgin düşüktür. Nüks ilişkili ve nüks ilişkili olmayan mortalite oranları çoğu literatürde anlamlı düşük olup bir yıllık sağkalım oranları ATG li olgulara göre daha yüksektir.

Sonuç olarak akraba dışı donörden allo-HKHN sonrası PTCy içeren GVHH profilaksi, daha güvenli olup etkili bir GVHH profilaksisi olduğunu göstermektedir

Anahtar kelimeler: GVHH profilaksisi, Akraba dışı donör, Nakil sonrası siklofosfamid

■ Hematopoetik Kök Hücreler

SS-10

Referans Numarası: 36

GREFTTE TOPLAM ÇEKİRDEKLİ HÜCRE DOZU, PEDIATRİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE SAĞKALIM İÇİN DAHA İYİ BİR PROGNOSTİK FAKTÖRDÜR

Serhan Küpeli¹, Gül İnan¹, Ayşe Özkan¹, Gülay Sezgin¹, İbrahim Bayram¹, Atilla Tanyeli¹¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bd Ve Pediatrik Kit Ünitesi

Giriş: Greft kompozisyonunun, transplant ile ilgili sonuçlar üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların çoğu, CD34+ hücre dozunun etkisine odaklanmış ve tartışmalı sonuçlar bildirmiştir. Bu çalışmanın amacı, toplam çekirdekli hücre (TÇH), toplam mononükleer hücre (TMH), CD3+ ve CD34+ hücre dozlarının, allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan çocukların sonuçları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Metod: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Nakil Merkezi'nde 2010-2020 yılları arasında malign hemato-onkolojik hastalıklar veya malign olmayan hastalıklar nedeniyle allojenik HKHN uygulanan çocuk ve ergenler çalışmaya alındı.

Bulgular: HLA doku grubu uygun akraba veya akraba olmayan donörlerden allojenik HKHN yapılan 212 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm gruplarda, daha yüksek TMC dozları, daha yüksek 5 yıllık olaysız sağkalım ile ilişkili idi (%67,7'ye karşı %44,7) (log-rank p = 0,027). Kemik iliği nakli yapılan hastaların genel sağkalımı ve olaysız sağkalımı TMH dozlarına göre önemli ölçüde farklılık gösterdi (sırasıyla log-rank p = 0,041 ve 0,027). Genel sağkalım için çok değişkenli analiz, TMH için 0,038'lik bir p değeri elde edildi, Exp (B) = 1.939 (%95 CI, 1.038-3.621). Olaysız sağkalım için yapılan çok değişkenli analizde ise TMH için 0,025'lik bir p değeri elde edildi, Exp (B) = 1,992 (%95 CI, 1,088-3,647). CD34+, CD3+, TÇH, TMH dozları ile nötrofil veya trombosit engraftmanı arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Verilerimiz, TMH dozunun, pediatrik allojenik HKHN sonuçları için CD34+, CD3+ veya TÇH dozlarından daha iyi bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir. TMH'de, hücre alt kümelerini ve diğer bileşenleri analiz eden daha kapsamlı çalışmalar ile bu gözlemlenen sağkalım avantajına eşlik eden faktörler ortaya çıkarılabilir.

Anahtar kelimeler: Allojenik HKHN, greft hücre dozları, sağkalım, engraftman, çocukluk çağı.

Tablo 1. Hasta ve donörlerin özellikleri

Hasta sayısı	212
Alıcıların ortalama yıl (aralık)	7 yıl (1-18 yıl)
Alıcıların cinsiyeti (E/K)	133/79
Donörlerin ortalama yıl (aralık)	15 yıl (2-52 yıl)
Donörlerin cinsiyeti (E/K)	111/101
Tanı	N (%)
Talasemi major	70 (33)
Fankoni aplastik anemisi	29 (13,8)
İmmün yetmezlikler	27 (12,7)
Akut lenfoblastik lösemi	26 (12,3)
Akut myeloid lösemi	15 (7,1)
Aplastik anemi	12 (5,7)
Myelodisplastik sendrom	8 (3,8)
Hodgkin dışı lenfoma	6 (2,8)
Orak hücre anemisi	5 (2,4)
Hemofagositik sendrom	4 (1,9)
Hodgkin lenfoma	2 (0,9)
Osteopetrosis	2 (0,9)
Mukopolisakkaridoz	2 (0,9)
Langerhans hücreli histiositoz	1 (0,45)
Nöroblastom	1 (0,45)
Jüvenil myelomonositik lösemi	1 (0,45)
Adrenolökodistrofi	1 (0,45)
Donör tipi	N (%)
Uyumlu kardeş	139 (65,5)
Uyumlu akraba	26 (12,3)
Uyumlu akraba dışı	47 (22,2)
Hücresel greft içeriği	Ortanca (aralık)
CD34+ hücre	5,1 (0,3-12,9) x 10 ⁶ /kg
CD3+ hücre	6,7 (0,28-28,3) x 10 ⁶ /kg
Total çekirdekli hücre	2,5 (0,53-11,0) x 10 ⁶ /kg
Total mononükleer hücre	1,3 (0,07-17,5) x 10 ⁶ /kg

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-11**Referans Numarası: 39****NAKİL SONRASI SİKLOFOSFAMİD KULLANIMININ 9/10 UYUM İLE YAPILAN NAKİLLERDE GRAFT VS HOST HASTALIĞINI ÖNLEMENE ETKİSİ**Başak Adaklı Aksoy¹, Selime Aydoğdu¹, Gizem Zengin¹, Özlem Başoğlu Öner¹, Tunç Fişgin¹, Ceyhan Bozkurt²¹Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi²İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bölümü

Kök hücre naklinde son yirmi yılda kat edilen onca mesafeye rağmen graft versus host hastalığı (GVHH) halen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu riski azaltmaya yönelik girişimlerin en çok uygulama bulanlarından bir tanesi kök hücre infüzyonu sonrası siklofosfamid kullanımıdır. Siklofosfamidin buradaki kullanım amacı nakil sonrası proliferen olan allo-reaktif T hücre popülasyonunun redüksiyonudur ve nakil öncesi yapılan T hücre depleksiyonundan teknik ve maliyet olarak uygulanabilirliği fazladır.

Özellikle tam uyumlu akraba veya akraba dışı vericisi olmayan maligniteli hastalara uygulanan haploidentik nakillerdeki GVHH riskini azaltmak amacıyla kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi'nde Haziran 2017 ile Eylül 2020 yılları arasında bir allel uyumsuz akraba dışı vericiden kök hücre nakli yapılan hematolojik malignite ve primer immün yetmezlik tanılı toplam 60 hastada GVHD gelişme oranları incelenmiştir. Bu hastaların 25'i GVHH profilaksisi amacıyla nakil sonrası 3 ve 4. Günlerde 50 mg/kg/gün dozundan siklofosfamid almış olup 35 hastada ise GVHH profilaksisi olarak siklosporin, metotreksat ve seçilmiş vakalarda takrolimus, MMF kombinasyonları kullanılmıştır. Kök hücre nakli sonrası siklofosfamid alan 25 hastanın 6'sında(%24) akut GVHH gelişmiş olup siklofosfamid almayan 35 hastanın ise 16'sinde(%45) GVHH görülmüştür. 60 hastanın toplam 4'ünde Kronik GVHH gelişmiş olup bu hastaların bir tanesi nakil sonrası siklofosfamid almışken üç tanesi almamıştır.

Sonuç olarak erişkin hastalarda son yıllarda sadece sadece haploidentik nakiller için değil tam ve iyi uyumlu kök hücre nakillerinde GVHH profilaksisinin özellikle kronik GVHH riskini azalttığına yönelik yayınlar bulunmaktadır. Ruggeri ve arkadaşlarının EBMT çalışması grubu adına yayınladığı 2018 tarihli erişkin çalışmasında ikili immunsupresif tedavinin yanına nakil sonrası siklofosfamid kullanımının eklenmesinin GVHH riskini azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir. Bu alanda pediatrik çalışma eksikliği mevcut olup çalışmamızda hem siklofosfamid etkin bulunmuş hem de homojen bir hasta grubunda nakil sonrası siklofosfamidin etkinliği diğer immunsupresif tedavilerle karşılaştırılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Graft vs Host Disease, Cyclophosphamide

Kaynaklar

Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A et al. Post-transplant Cyclophosphamide for Graft vs Host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT. Journal of hematology&oncology(2018)11:40

■ Enfeksiyöz Komplikasyonlar

SS-12**Referans Numarası: 40****AKRABA DIŞI DONÖRDEN KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI SİKLOFOSFAMİD UYGULAMASI VE ENFEKSİYONLAR: ÇOK MERKEZ DENEYİMİ**Selim Sayın¹, Murat Yıldırım¹, Bilge Uğur¹, Elif Yılmaz², Ferit Avcu³, Ali Uğur Ural⁴, Meltem Ayılı¹¹Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği Ve Erişkin Kit Merkezi²Gülhane Tıp Fakültesi Tıp Bilimi Bd.³Memorial Ankara Hastanesi, Hematoloji Kliniği Ve Erişkin Kit Merkezi⁴Bayındır Söğütözü Hastanesi, Hematoloji Kliniği Ve Erişkin Kit Merkezi

Giriş: Greft versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisi olarak hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN) sonrası siklofosfamid (PT-Cy) uygulaması ile enfeksiyonların insidansı ve sonuçları hakkında halen net bilgi yoktur. Bu çalışmanın amacı allo-HKHN sonrası PT-Cy uygulaması ile aşılama öncesi bakteriyel ve viral enfeksiyonların (Sitomegalovirüs (CMV), Herpes virus ve BK-poliomavirüs hemorajik-sistit) sıklığının, enfeksiyonla ilişkili mortaliteyi ve varsa prediktif faktörleri ortaya koymaktır.

Materyal Metod: Çalışmaya 3 merkezden 2015-2020 yılları arasında 9/10- 10/10 HLA doku uyumlu akraba dışı donörden allo-HKHN yapılan ve nakil sonrası GVHH profilaksisinde siklofosfamid uygulanan hastalar retrospektif tarandı. Hastaların nakil sonrası ilk 100 günde gelişen enfeksiyonları kaydedildi.

Sonuçlar: Çalışmaya 25 erkek, 16 kadın toplam 41 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaş 40,8 olan (21-67) olup, 23'ü AML, 11'ü ALL, 3'ü Non Hodgkin Lenfoma, 2'si MDS, 1'i bifenotipik lösemi ve 1'i Hodgkin Lenfoma'dır. HLA doku uyumu hastaların 32'sinde 9/10, 9'unda 10/10'du. Hastalara tamamına myeloablative hazırlama rejimlerinden biri (TBI (800-1200cGy)+Flu (30mg/m²x5), Cy (60mg/kgx2)+TBI (1200cGy), Treosulfan (10 gr/m²x3)+Flu (40mg/m²x4)) verilmiş olup GVHH profilaksisinde kalsinörin inhibitörleri ± metotreksat±mikofenalat mofetil

ile kombine olarak nakili takiben 72. Ve 96. saatte PTCy uygulanmıştır. Hastaların tamamına nakil hazırlık rejimi ile birlikte levofloksasin, valasiklovir, flukonazol ve trimetoprim-sulfametoksazol ampiririk olarak verilmiştir. Nakil sürecinde hastaların tamamında en az bir febril nötropeni (FEN) atağı gelişmiştir. Hastaların %22'sinde birden fazla FEN atağı gelişmiştir. 1 hasta nakil sonrası +9. Günde septik şok nedeniyle eks olmuştur. Ortalama 19 aylık bir takip süresinden sonra, tedavi gerektiren CMV enfeksiyonunun ilk 100 günde insidansı %36.6 ve 1 yılda %41.5 idi. 1 hasta dışında tüm hastalarda nakil öncesi CMVlgG pozitif idi. Donör/hasta CMVlgG (+/+) hastaların %50'sinde (15/15) CMV reaktivasyonu gözlenirken, Donör/hasta CMVlgG (-/+) hastaların %30'unda (3/7) CMV reaktivasyonu saptandı. Bu hastalardan yalnızca biri birden fazla reaktivasyon nedeniyle antiviral tedavi almıştır. Toplam 4 hastada CMV'ye bağlı pnömoni gelişmiş ve 3'ü eks olmuştur. Poliomavirüs virüs ile ilişkili sistit oranı %7.3 (3/41) idi. Nakilden sonraki ilk bir yılda invaziv mantar enfeksiyonu yalnızca 4 hastada (%9.8), herpes virüs enfeksiyonu ise 1 hastada meydana geldi. 3 hasta anti HBcIg pozitifliği nedeniyle tenofovir-entekavir tedavisi aldı ve HBV reaktivasyonu hiçbir hastada saptanmadı.

Sonuç olarak akraba dışı donörden allo-HKHN sonrası PTCy içeren GvHH profilaksi, sonrasında bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyon açısından artmış bir risk bulunmayıp güvenle kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: akraba dışı donör, enfeksiyon, GVHH profilaksisi, nakil sonrası siklofosamid,

düzenli olarak devam etmekte olan KİT çalışmaları sırasında güncel hasta durumu, hasta potansiyeli, çok merkezli çalışmalarda yönelimin belirlenmesi gibi konularda da önemli katkı sağlamaktadır⁽¹⁾. Çocuk ve ergenlerde yapılan nakil işlemlerinin kaydedildiği bu veritabanı analizlerinde, verilerin güvenilir olması için 1988 yılından 31.12.2019'a kadarki süreçte ve sağlıklı bir tanı dağılımı açısından sadece birinci nakil olarak kayıtlı 18 yaş altında gerçekleştirilen 7502 transplantasyon değerlendirilmeye alındı. Nakillerin %87.6 allojenik, %12.4 otolog türde olduğu bu grupta, ortalama yaş 7.51±5.06, ortalama yaş 7.0 (1ay-18yaş), kız ve erkek oranları ise sırasıyla %40.3 ve %59.7 idi. Yıllara göre dağılıma bakıldığında, son zamanlarda yılda bine yakın naklin gerçekleştirildiği ve toplam nakil sayıları ile birlikte akraba dışı ve haploidentik nakillerin de giderek arttığı görülmektedir. Ülkemizde bugüne kadar yapılmış pedyatrik transplantların yarısından fazlasının son beş yılda gerçekleştirilmiş olması da dikkati çekmektedir. Erişkin yaş gurubuna göre çok farklı hastalık dağılımı gösteren pedyatrik transplant olgularında, başta hemoglobinopatiler, immün yetmezlikler, edinsel ve konjenital aplastik anemiler, metabolik hastalıklar ve osteopetrozis gibi maliyetli olmayan hastalıklar ilginç olarak %55.5'lik bir gurubu oluşturmaktadır. Bu grupta, Talasemi major 1350 olgu, edinsel ve konjenital kemik iliği yetmezlikleri (ağır aplastik anemi 326, Fanconi aplastik anemisi 420, DBA 55) toplam 815 olgu ve immün yetmezlikler 961 olgu (SCID 468) ile ilk üçü oluştururken, metabolik hastalıklar (osteopetrozis 109, ALD 61, MPS 42) 256 olgu ile dikkati çekiyordu.

Maliyetli gurupta ise akut miyeloblastik lösemi (AML) 723, akut lenfoblastik lösemi (ALL) 1077, kronik miyelositik lösemi (KML) 108 ve Miyelodisplastik sendrom (MDS)/Juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) 95 olgu olarak yer almaktadır. Otolog nakillerde ise, nöroblastoma 359 olgu, Hodgkin Lenfoma 159 olgu, non-Hodgkin lenfoma (NHL) ise 125 olgu ilk sıralarda yer almaktadır. Nakillerde kök hücre kaynağı olarak tüm nakiller içinde en çok kemik iliği (Kİ) %55.4, daha sonra periferik kök hücre (PKH) %36.9 ve umbilikal kordon kanı (UKK) %5.4 oranlarda kullanılırken, çeşitli ürün kombinasyonlarına da başvurulduğu görülmektedir. Allojenik nakillerde ise hücre kaynağı olarak Kİ %62.0, PKH %30.7, UKK %6.0 oranında, akraba dışı nakillerde bu oranlar sırasıyla %43.4, %44.6, %11.4 ve %0.6 şeklinde uygulanmakta iken, otolog nakillerde ise PKH %86.0 oranında tercih edilmektedir (Tablo-6,7). Görüldüğü gibi, erişkin yaş gruplarından farklı olarak çocukluk çağındaki nakillerde kök hücre kaynağı olarak kemik iliği özellikle allojenik nakillerdeki eski yerini korumaktadır. Nakillerin artmasına karşın kordon kanı ile nakillerde son yıllarda görülen azalmanın haploidentik nakil sayılarındaki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: çocuk, transplantasyon, kemik iliği, kök hücre

Kaynaklar

1. Kansoy S. Türk Pedyatrik Hematoloji Derneği Ulusal Pedyatrik Kemik İliği Kök Hücre Çalışma Grubu- online veritabanı, www.ulusalveritabanı.com, 2020
2. Kansoy S, Endikasyonlar : Allojenik kök hücre nakil kararı : Hangi hastalıkta, hangi hastaya, hangi zamanlama ile ? Özcan M, Özsan GH, Hematolog - Hematopoietik Kök Hücre Nakli, 1.baskı, Ankara, Galenos, 2019: 10-16
3. Passweg JR, Baldomero H, Peters C, Gaspar HB, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation, Bone Marrow Transplantation (2014) 49, 744-750
4. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. Bone Marrow Transplantation. https://doi.org/10.1038/s41409-020-0826-4
5. Kansoy S. Türkiye ' de pedyatrik hematopoietik kök hücre nakilleri. Kansoy S, editör. Çocuklarda Kök Hücre Nakli. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-6.

Pedyatrik Konular

SS-13

Referans Numarası: 41

TÜRKİYE'DE ULUSAL PEDİATRİK KÖK HÜCRE NAKİLLERİ

Savaş Kansoy¹, Alphan Küpesiz², Akif Yeşilipek³, Gülsün Karasu⁴, Gülyüz Öztürk⁵, Mehmet Ertem⁶, Duygu Uçkan Çetinkaya⁷, Tunç Fışgın⁸, Musa Karakükücü⁹, Namık Özbek¹¹, Orhan Gürsel¹², İbrahim Bayram¹³, Müge Gökçe¹⁴, Canan Albayrak¹⁵, Sema Anak¹⁶, Ülker Koçak¹⁷, Haldun Öniş¹⁸, Volkan Hazar⁴, Atilla Tanyeli¹⁹, Davut Albayrak²⁰, Bülent Atmen¹⁰

¹Ege Tf

²Akdeniz Tf

³Mp Göztepe H

⁴Mp Antalya H

⁵Ab Atakent Tf

⁶Ankara Tf

⁷Hacettepe Tf

⁸Mp Bahçelievler H

⁹Erciyes Tf

¹⁰Ab Adana H

¹¹Ankara Cho Eh

¹²Güllhane Eh

¹³Çukurova Tf

¹⁴Gazi Osman Paşa H

¹⁵19 Mayıs Tf

¹⁶Medipol Tf

¹⁷Gazi Tf

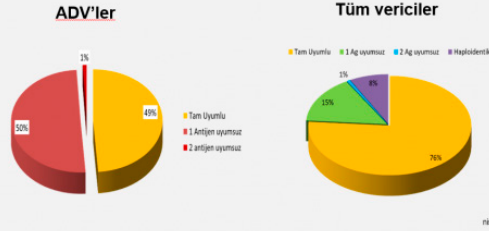
¹⁸Tepecik Eh

¹⁹Memorial Şişli

²⁰Mp Samsun

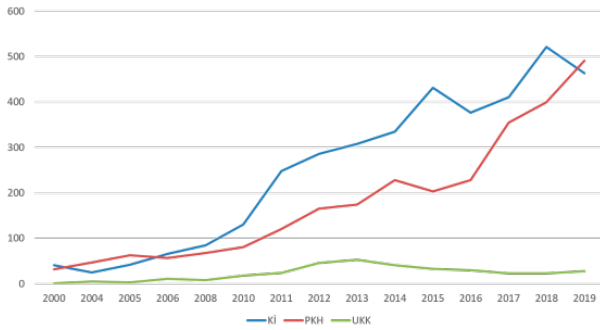
Ülkemizde, pedyatrik kemik iliği kök hücre transplantasyon (KİT) merkezleri 1988 yılından itibaren kurulmaya başlanmış olup, bugüne kadar kurulmuş 36 merkezden 33'ü aktif olarak faaliyet göstermektedir (Tablo-1). Türk Pedyatrik Hematoloji Derneği (TPHD) çatısı altında oluşturulan "Pedyatrik KİT Çalışma Gurubu", 2000 yılından itibaren yaptığı düzenli çalışmalar ile önce çocuklardaki nakil endikasyonlarını belirlemiş ve tüm pedyatrik hematoloji ve onkoloji alanında çalışan hekimlere iletilmesini sağlamıştır. Daha sonra, merkezlerde gerçekleştirilen tüm pedyatrik transplantların verileri 2006 yılında kayıt altına alınmaya başlanmış ve hemen ardından 2007 yılında ise "online erişimli veritabanı (www.ulusalveritabanı.com)" uygulamasına geçilmiştir. Geliştirilen bu yazılım ile birlikte transplant merkezleri, kendilerine ait verilerin kayıt edilmesi, güncellenmesi ve istatistik değerlendirmelerini de yapabilmekte, tüm veriler veritabanı yürütücüsü tarafından tümüyle izlenebilmekte ve değerlendirilmektedir. Veriler,

HLA uyumu



Resim 1. HLA Uygunluğu

Kök Hücre Kaynağı



Prof.Dr.Savaş Kansoy Ped.KHT veritabanı

temmuz2020

Resim 2. Kök Hücre Kaynağı

Merkezlerin TX sayıları n=7502 <18y <31.12.2019

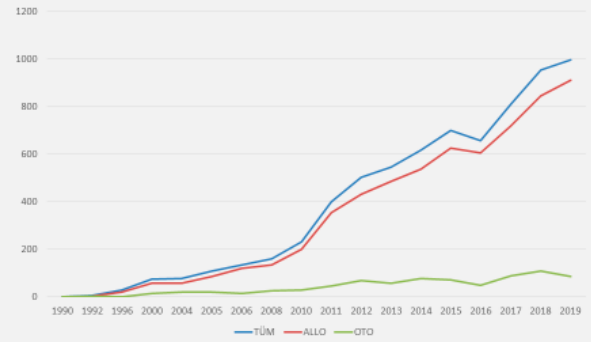
Mrkz	sayı	Mrkz	sayı
AB Atakent	531	İstanbul Ü.	74
AB Adana	303	Kocaeli Ü.	28
Akdeniz Ü.	701	LÖSANTE H.	46
Ankara ÇHO EH	249	BLÇV	192
Ank. Memorial	38	Malatya Ü.	32
Ankara Ü.	480	MP Antalya	710
Çukurova Ü.	249	MP Bahçeliev.	365
Dokuz Eylül Ü.	77	MP Göztepe	753
Ege Ü.	570	MP Samsun	86
Erciyes Ü.	311	Medipol Ü.	200
Gazi Ü.	162	19 Mayıs Ü.	182
Gaziantep Ü.	21	Şişli Memorial	38
Gazi OP Ü.	226	Uludağ Ü.	31
Güllhane EH	215	Ümraniye EAH	14
Hacettepe Ü.	440	Yeditepe Ü.	29

Resim 3. Merkezlerin transplant sayıları

	ALLO %	ADV %	OTO %	TÜM %
Kİ	62.0	43.4	11.0	55.4
PKH	30.7	44.6	86.0	36.9
UKK	6.0	11.4	-	5.4
kombine	2.0	0.6	3.0	2.3

Resim 4. Tüm Kök Hücre Kaynakları

Yıllara göre tüm transplant dağılımı



Prof.Dr.Savaş Kansoy Ped.KHT veritabanı

temmuz 2020

Resim 5. Yıllara göre transplant aktivitesi

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-14

Referans Numarası: 46

EKSTRAKORPOREAL FOTOFEREZ İLİŞKİLİ DNA HASARLARININ ARAŞTIRILMASI

Bahadır M. Samur^{1,3}, Çiğdem Karakükçü², Ebru Yılmaz^{3,4}, Alper Özcan^{3,4}, Muzaffer Keklik⁵, Veyisel Gök^{3,4}, Firdevs Aydın^{3,4}, Ekrem Ünal^{3,4}, Musa Karakükçü^{3,4}

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

²Kayseri Şehir Hastanesi, Biyokimya Anabilim Dalı

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı, Kemik İliği Nakli Ve Kök Hücre Tedavi Merkezi

⁵Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

Giriş: Ekstrakorporeal Fotoferez (EKF), psoralen ile etkileşime girmiş periferik kan mononükleer hücrelerinin ultraviyole-A ile ışınlanmasıdır. GvHD tedavisinde yan etki ve güvenlik profili, enfeksiyon riskindeki azalma etkileri nedeniyle öne çıkan ikinci basamak tedavilerin başında EKF gelmektedir. Kullanımı sadece hematoloji onkoloji ile sınırlı kalmamış ve hızlı yayılmaktadır. Mevcut literatürde yüksek bir güvenlik profili olduğu vurgulansa da bakteriyel ve memeli hücrelerinde yapılan çalışmalarda fotofereze bağlı gelişen fotokimyasal reaksiyonların, psoralenli DNA'lara hasar verdiğini gösteren çalışmalar vardır. DNA çift sarmal hasarı sonrası, çekirdek histon proteinleri olan H2AX hızla fosforile edilerek tamir edilmeye çalışılır. γ-H2AX tamir odağının flouresan boyalarla gösterilmesi, çift sarmal DNA hasarlarının gösterilmesinde son derece hassas bir parametredir.

Bu çalışmada GvHD tedavisinde kullanımı hızla yaygınlaşan Ekstrakorporeal Fotoferezin potansiyel bir genotoksik etkisinin olup olmadığının hücre düzeyinde, standardize otomatize bir değerlendirme metodu olan AKLIDES sistemi ile ilk kez değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada, 2020 yılında, 26 sağlıklı gönüllünün kan bağışları sonrasında elde edilen buffy coatları kullanıldı. Elde edilen

buffy coatlara uygun metodolojiler ile EKF uygulandı. EKF öncesi ve sonrasında kan örneklerinin tam kan sayımları (Sysmex XN-9000) yapıldı. Ayrıca, γ -H2AX immunofluorescence boyama kiti (AKLIDES Nuk Human Lymphocyte Capillary Kit, Medipan) ile daha önce yayınlanan metodolojiler doğrultusunda lenfosit izolasyonu yapıldı. Hücrelerin görüntüleme ve DNA hasarını belirlemede kullanılan parametrelerin hesaplamasında AKLIDES görüntüleme sistemi kullanıldı. Her numune için yaklaşık 100 lenfosit sayıldı ve hesaplamada şu parametreler kullanıldı: (I) Analiz edilen hücre sayısı; (II) γ -H2AX foci sayısı; (III) γ -H2AX foci flüoresan yoğunluğu (IV) γ -H2AX foci ekspres eden hücre sayısı; (V) etkilenen hücre yüzdesi (IV) apoptotik hücre sayısı.

Bulgular: EKF öncesi ve sonrası buffy coatlardan alınan örneklerin beyaz küreleri ve beyaz küre alt grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu hücrelerdeki ortalama DNA kırık sayısı göstergesi olan Foci γ -H2AX miktarı FITC boyama ile işlem öncesinde median $n=11.42$ (IQR=6), işlem sonrasında $n=18.65$ (IQR=12) olarak ölçülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Foci γ -H2AX $p=0.153$). EKF sonrasında FITC floresan boyama ile %18,06 hücrede etkilenme olmasına rağmen genotoksiste parametreleri karşılaştırıldığında hiçbir parametrede istatistiksel fark bulunmadı (Toplam apoptotik hücre sayısı $p=0.210$, Foci γ -H2AX Floresan Yoğunluğu $p=0.446$, Ortalama foci γ -H2AX çapı $p=0.913$ ve Etkilenmiş Hücre Oranı $p=0.661$).

Sonuç: Genotoksiste uzun dönem sonuçları olan önemli bir komplikasyondur. EKF'nin genotoksik etkileri bilinmemekle beraber, bu çalışmada DNA kırıklarının objektif göstergelerinden birisi olan Foci γ -H2AX parametresinde EKF öncesi DNA kırık sayısı 11.40 iken, EKF sonrasında 18.65'e çıkmıştır. Ayrıca EKF sonrasında %18.06 hücrede genotoksiste parametrelerinde artış tespit edilmiştir. Ancak EKF öncesi ve sonrası arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen vaka sayısının çok daha fazla olduğu çalışmalarda bu fark anlamlı olabilir. Ek olarak, bu in vitro çalışmada sadece bir seans fototerapi kullanıldı. Çoklu seanslarda fototerapi ve ek immünsüpresif ilaçlarla bu çalışmaların tekrarlanması ileri çalışmalara ışık tutacaktır.

Bu çalışma, GvHD temelinde ve çeşitli kutanöz malign hastalıklar için kullanılan ve hızla kullanım alanı genişleyen EKF tedavi modalitesinin DNA kırıklarına sebep olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Ekstrakorporeal Fotoferez, DNA, Genotoksiste, DNA Kırıkları, DNA Hasarı, Foci, γ -H2AX

Kaynaklar

1. Cho A, Jantschitsch C, Knobler R. Extracorporeal Photopheresis-An Overview. Front Med (Lausanne). 2015.
2. Kim G, Gaitas A. Extracorporeal photo-immunotherapy for circulating tumor cells. PLoS One. 2015
3. Ayyildiz E, Arslan O, Topçuoğlu P, et al. The effect of extracorporeal photoimmunotherapy (ECP) on serum TNF- α level in chronic graft versus host disease (GvHD). Transfus Apher Sci. 2007
4. Nee TS. Phototherapy. Clinics in Dermatology. 1997
5. Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? J Am Acad Dermatol. 2002
6. Siddiqui MS, François M, Fenech MF, Leifert WR. Persistent γ H2AX: A promising molecular marker of DNA damage and aging. Mutat Res Rev Mutat Res. 201
7. Willitzki A, Hiemann R, Peters V, et al. New Platform Technology for Comprehensive Serological Diagnostics of Autoimmune Diseases. Clinical and Developmental Immunology. 2012
8. Wischermann K, Popp S, Moshir S, et al. UVA radiation causes DNA strand breaks, chromosomal aberrations and tumorigenic transformation in HaCaT skin keratinocytes. Oncogene. 2008;

Resim 1. Ekstrakorporeal Fotoferez Öncesi ve Sonrası Foci Parametreleri Değerlendirmesi (FITC Floresan Boyama)

FITC	Fotoferez Öncesi (Ort, Range)	Fotoferez Sonrası (Ort, Range)	P
Foci γ -H2AX miktarı (n)	11,42 (0-87)	18,65 (0-123)	.153
Foci γ -H2AX Floresan Yoğunluğu (AU)	16,3 (59,1-230)	1,1 (84,9-215,3)	.446
Ortalama foci γ -H2AX çapı (μ m)	0,50 (0,37-0,60)	0,49 (0,37-0,70)	.913
Foci γ -H2AX içeren hücreler (n)	11,91 (0-87)	18,6 (0-123)	.251
Etkilenmiş Hücre Oranı (%)	%18,05 (0-100)	%18,62 (0-67,25)	.661
Hücre Başına Düşen γ -H2AX foci (n)	0,12 (0-1,21)	0,07 (0-0,23)	.548
Apoptotik Hücre Miktarı (n)	0,61 (0-6)	2,13 (0-15)	.210

■ Kök Hücre Vericisi

SS-15

Referans Numarası: 50

EZBERE KILAVUZLARA EZBER BOZAN ÇÖZÜMLER: İKİNCİ KEZ AKRABA DIŞI VERİCİ OLUNABİLİR Mİ?

İlknur Kozanoğlu¹, Can Boğa¹, Songül Tepebaşı², Cem Kis¹, Mikail Özdemir³, Nurhail Büyükkurt¹, Süheyl Asma¹, Emine Gül², Mahmut Yeral¹, Hakan Özdoğu¹

¹Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi Hücre Toplama, İşleme Ve Klinik Üniteleri

²Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi Kalite Yönetimi

³Oğuzeli İlçe Sağlık Müdürlüğü

Giriş-Amaç: Allogenik kök hücre naklinin başarısını etkileyen çok sayıda değişken mevcut olup, bunlardan biri de donör tipidir. Nakillerde ilk seçenek HLA tam uyumlu kardeş vericinin bulunmasıdır. Eğer hastanın uyumlu kardeş kök vericisi yoksa, aile içini uyumlu ya da yarı-uyumlu ve akraba dışı donörlerin taranması gerekecektir. TÜRKÖK faaliyetlerinin her geçen gün artması ülkemizde çok sayıda hastaya kısa sürede verici bulmayı kolaylaştırmıştır. Bu çalışmada amaç; merkezimizde 2018-2021 yılları arasında ikinci kez akraba dışı donör olan vericilerin, ikinci işlem talep edilmesinin nedenleri, işlem ilişkili komplikasyon, ürün kalitesi ve donör takibi yönünden irdelemektir.

Metod: Donörlere ait klinik ve laboratuvar sonuçları hastane bilgi yönetim sistemi Nucleus versiyon 9.30.11 (Monad yazılım, Ankara, Turkey) kullanılarak toplandı. Ayrıca TÜRKÖK'e ait formlar kullanılarak hasta ve donörlere ait diğer veriler de kayıt altına alındı.

Sonuçlar: Toplamda 2008-2021 tarihleri arasında 8'i erkek (%72,7) ve 3'ü kadın olmak üzere 11 vericinin ikinci kez donör olduğu tespit edildi. Yaş ortalamaları erkek vericiler için 36.1 ± 8.5 iken kadın donörler için 37.1 ± 1.8 olarak bulundu. Akraba dışı donörler aracılığı ile kök hücre nakli yapılan toplamda 11 hastanın 6'sı erişkin (%54), 5'i ise çocuk yaş grubundaki hastalardı. Donör bağış tipi olarak değerlendirildiğinde ilk işlem türü 8 donör için periferik kan kök hücre (PKKH), 3 donör için ameliyathane koşullarında kemik iliği toplama (KI) olduğu görüldü. Donörlerin birinci ve ikinci donasyon süreçlerinde sağlık kontrolleri merkezimizde yapıldı ve her iki donasyona engel bir durum tespit edilmedi. TÜRKÖK WU formları incelendiğinde; ikinci işlem talep edilme nedenlerinin; 3 hastada kimerizm kaybı, 3 hastada relaps hastalık olarak değerlendirildi. Donasyon tipine bakmaksızın iki işlem arasında geçen süre ortalama 13,9 ay (2- 39 ay) iken, ikinci donasyondan sonra geçen süre ortalama 10,2 ay olarak belirlendi (1-30 ay). İkinci kez donör olmayı kabul eden donörlerin tamamı aynı hasta için verici oldukları belirlendi. İki işlem arası en kısa zamanın (2 ay) tespit edildiği bir vericide birinci işlemin KI toplama olduğu ve dolayısıyla bu işlem için büyüme faktörü kullanılmadığı, ikinci işlemin ise PKKH olduğu tespit edildi. Ayrıca birinci donasyondan sonra tekrar G-CSF uygulanan 2 vericiden birinde ilk donasyondan sonra 15 ay geçtiği, ikinci verici için bu sürenin ise 39 ay olduğu raporlandı. Kök hücre toplama işlemleri sırasında, donörlerin hiçbirinde ciddi yan etki saptanmadı. PKKH ve DLI donasyonları periferik venöz damarlar kullanılarak yapıldı. Toplanan tüm ürünlerin kalite kontrol çalışmaları yapıldığında; CD34 değerleri ve canlılık analizlerinde herhangi bir sapma olmadığı tespit edildi. Ürünlerin tamamı

TÜRKÖK anlaşmalı kurye firma tarafından nakil merkezine transport edildi. Hiçbir ürün ile ilgili nakil merkezi tarafından ürün kalitesi ve taşıma koşullarını ilgilendiren olumsuz bir olay merkezimize yansımadi.

Tartışma: Güncel literatür ve kılavuzlar incelendiğinde akraba dışı donör olan bir vericinin tekrar donör olabilmesi ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. G-CSF uygulamasının uzun dönem etkileri ile ilgili hali hazırda az sayıda çalışma varken, gerek hekimlerin ve gerekse gönüllü vericileri kaygılandıran en önemli faktör: ikinci kez büyüme faktörüne maruz kalma konusudur. Akraba dışı donör havuzunun her geçen gün artması bu vericilerle ilgili etik ve medikal tartışmaları da gündeme getirmektedir. Bunlardan bazıları; sağlıklı bir bireye büyüme faktörü ve/veya anestezi uygulanması, kateter ve diğer invaziv girişimlerine maruz kalınması, psikolojik ve sosyal baskı hissedilmesidir. WMDA'nın kılavuzu incelendiğinde, ikinci kez bağış yapan donörlerin kısa ve uzun süreli takiplerinde herhangi bir yan etki veya ciddi olumsuz olaya rastlanmamıştır. Hasta, donör ve ürün güvenliği açısından değerlendirildiğinde, ülkemizde de ikinci kez donör olabileme ile ilgili çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Donör güvenliği, akraba dışı donörler

Kaynaklar

- 1-Türk Hematoloji Derneği, Donör kılavuzu 2020 versiyon 1
- 2-<https://bethematch.org/support-the-cause/donate-bone-marrow/join-the-marrow-registry/medical-guidelines/>
- 3- Shaw BE, Ball L, Beksac M, Bengtsson M et al. Donor safety: the role of the WMDA in ensuring the safety of volunteer unrelated donors: clinical and ethical considerations. Bone Marrow Transplant. 2010 May;45(5):832-8.
- 4-Moalic-Allain V. Medical and ethical considerations on hematopoietic stem cells mobilization for healthy donors. Transfus Clin Biol. 2018 May;25(2):136-143.

Tablo 1: Tekrarlayan bağışlarla ilgili kritik veriler

#UDN	clns iyet	ya ş	Hast anın tanısı	Ahçı (Erişki n/Cocu k)	İlk işlem türü	İki işlem arası geçen süre	2. işlem talep nedeni	2. bağış tipi	2. toplama sonrası geçen süre
1	E	43	AML	E	PKKH	8 ay	relaps hastalık	DLI	20 ay
2	E	46	KML	E	PKKH	16 ay	veri kaybı	DLI	12 ay
3	K	23	AML	E	PKKH	8 ay	veri kaybı	DLI	5 ay
4	K	32	MDS	E	PKKH	4 ay	veri kaybı	DLI	2 ay
5	E	40	MF	E	PKKH	25 ay	veri kaybı	DLI	2 ay
6	E	35	AML	E	PKKH	39 ay	relaps hastalık	PKKH	1 ay
7	E	37	HL	Ç	KI	7 ay	kimerizm kayıbı	PKKH	11 ay
8	K	21	FAA	Ç	PKKH	15 ay	veri kaybı	PKKH	21 ay
9	E	44	MDS	Ç	KI	2 ay	relaps hastalık	PKKH	30 ay
10	E	45	TM	Ç	KI	24 ay	kimerizm kayıbı	KI	4 ay
11	E	32	AML	Ç	PKKH	5 ay	kimerizm kayıbı	DLI	4 ay

AML: Akut myeloid lösemi; KML: Kronik myeloid lösemi; MDS: Myelodisplastik sendrom;
MF: Myelofibrozis; HL: Hemofagositik lenfositivostozis
FAA: Fankoni aplastik anemi
PKKH: Periferik kan kök hücre; KI: Kemik iliği toplama; DLI: Donör lenfosit infüzyonu

Biz de bu çalışmada ağırlıklı immunoterapi gibi yeni tedavi rejimlerinin gündeme gelmesinden önce APHKN yapılan HL hastalarımızın sonuçlarını değerlendirdik.

Hastalar-Method: Çalışmaya 1990-2016 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre nakli ünitesinde HL tanısıyla OPHKN sonrası relaps/refrakter hastalık nedeni ile AHKN yapılan 25 hasta dahil edildi. Hasta dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. AHKN öncesi yanıt değerlendirme LUGANO sınıflamasına göre yapıldı ve hastalık yanıt değerlendirmesinde PET-BT veya BT-bazlı yanıt kriterleri kullanıldı. 5 Nakil sonrası yanıt, ve genel sağkalım oranları değerlendirildi. Sağkalım sonuçlarına etki edebilecek parametreler araştırıldı.

Bulgular: Hasta özellikleri, AHKN'e kadar aldığı tedavi sayısı ve nakil sıradaki hastalık durumu, tanı ile allojenik nakil arası ortalama süre, otolog ile allojenik nakil arası ortalama süre, nakil öncesi brentixumab vedotin, nivolumab kullanımı ve radyoterapi alma durumu Tablo 1 de gösterilmiştir. Nakil öncesi hastalık durumu hastaların 8'inde (%32) PET-BT, 17'sinde (%68) BT ile değerlendirildi. Tüm hastalarda ortalama takip süresi 7.4 (0.3-160.4) ay idi.

Yirmi hastada engraftman gerçekleşti. Ortanca nötrofil engraftman süresi 17 gün (12-28), trombosit engraftman süresi ise 11 gün (8-39) saptandı. 100. gün kimerizm analizi yapılan 15 hastada tam donör kimerizmi bulunmaktaydı.

Nakil sonrası 11 hastada (%47.8) relaps/progresyon gözlemlendi. Nakil sonrası nüks olan hastalarda ortalama nüks süresi 6.5 ay (aralık: 2-27.8 ay) idi. Analiz edilen tarihe kadar sağkalan 4 hastanın (%16); 2'si CR (%50), 1'i PR (%25), 1'i SD (%25) yanıtıydı. 3 yıllık Genel sağkalım (GS) %24 (%95 CI 6.4-41.6) ve 3 yıllık Progresyonsuz sağkalım (PFS) ise %16 (%95 CI 2.3-29.7) olarak saptandı. 100. gün NRM %36 (%95 CI 16.4-55.6) ve 1. yıl NRM ise %41 (%95 CI 21.4-60.6) olarak gözlemlendi. (şekil 1) Akut GVHH (aGVHH) 11 (%44), kronik GVHH (cGVHH) 7 (%28) hastada izlendi.

Tek değişkenli analizde hastanın daha önce aldığı tedavi sayısının GS ve PFS üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Verici olarak akraba veya akraba dışı verici seçiminin GS ve PFS üzerinde anlamlı etkisi olmadığı ancak tam uyumlu donör ile yapılan nakillerde GS (p<0.001) ve PFS (p<0.001)'nin anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü. aGVHH gelişiminin genel sağkalım (GS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve nüks dışı ölüm (NRM) dağılımı üzerinde anlamlı etkisi görülmedi. (p>0,05) cGVHH ise GS (p=0.09) ve PFS (p=0.05) üzerine etkisizken, NRM dağılımına etkisi istatistiksel anlamlı idi (p=0.02).

Çok değişkenli analizde ise hazırlık rejim tipi, verici tipi (tam uyumlu vs uyumsuz), cGVHH durumu ile GS ve PFS arasında anlamlı ilişki gözlemlendi (p<0.05).

Sonuç: Çalışmamızda R/R HL hastalarında yapılan diğer çalışmalara göre düşük GS, PFS ve yüksek NRM oranları saptandı. Bu durum hastaların daha önce OPKHN dahil çok sıra tedavi almış olmaları, çalışmaya alınan hastaların dahil edilme süreçlerinde hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin olmaması ve kemorezistan hastaların çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri hastaların çoğunun immunoterapi yaklaşımlarını tüketmemiş hastalar olması ve bu hasta grubundaki AHKN etkilerinin değerlendirilememiş olmasıdır. Nakil öncesi prognoza etki eden faktörler göz önünde bulundurularak seçilmiş hasta grubunda prospektif çalışmalar ile bu sonuçlar belirlenebilecektir.

Anahtar kelimeler: Hodgkin Lenfoma, AKHN, GS, PFS

Kaynaklar

1. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 noninferiority trial. Lancet. 2012;379:1791-1799.
2. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, et al. Effectiveness of high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. Br J Haematol. 2004;124:645-652.
3. Gopal AK, Metcalfe TL, Gooley TA, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for chemoresistant Hodgkin lymphoma: the Seattle experience. Cancer. 2008;113:1344-1350.
4. Robinson SP, Sureda A, Canals C, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. Haematologica. 2009;94:230-238.
5. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. JCO. 2014;32:3059-3068.

■ Lenfoma

SS-16

Referans Numarası: 52

RELAPS/ REFRAKTER HODGKİN LENFOMA HASTALARINDA ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

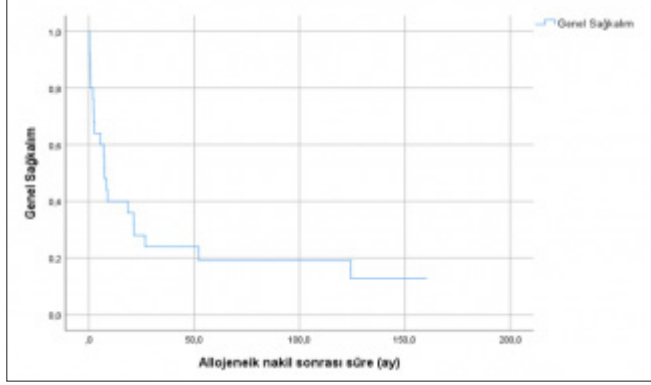
Derya Koyun¹, Uğur Şahin², Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Taner Demirel¹, Meral Beksac¹, Osman İlhan¹, Günhan Gürman¹, Muhit Özcan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

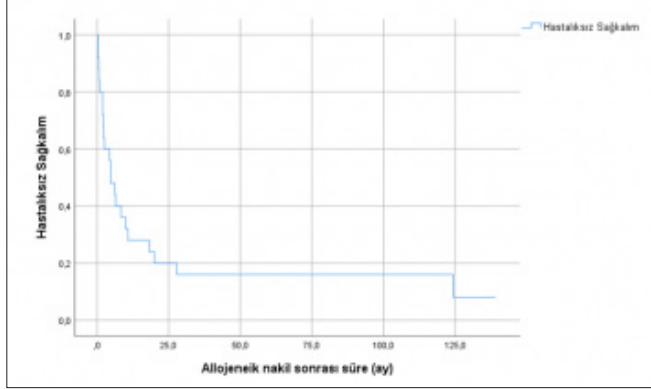
²Medicana International Ankara Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon (Kit) Ünitesi

Giriş ve Amaç: Relaps refrakter Hodgkin lenfoma (HL) hastalarında yüksek doz kemoterapi ve Otolog Kök Hücre Nakli (OPKHN) kurtarma tedavisi olarak standart yaklaşım olmaya devam etmektedir. OPHKN sonrası başarısızlıkta Allojeneik Hematopoetik kök hücre nakli (AHKN) kür sağlayabilen bir tedavi olarak yer almaktadır(1-4).

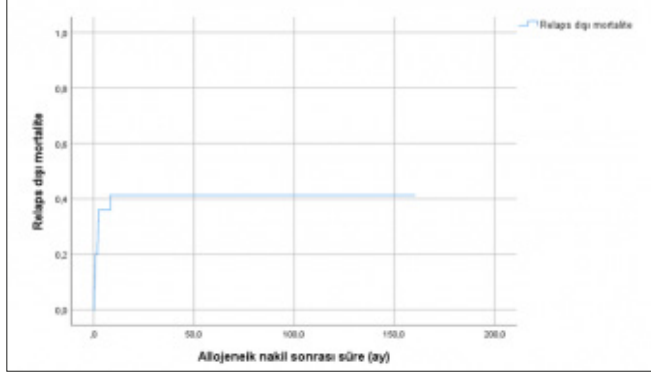
Resim 1a. Genel Sağkalım (GS)



Resim 1b. Progresyonsuz Sağkalım (PFS)



Resim 1c. Nüks Dışı Ölüm (NRM)



Tablo 1. Hasta Özellikleri

Hazırlık rejimi	CY-BU	4 (10,0)
	CY-TBI	2 (8,0)
	FLU-CY-TBI	1 (4,0)
	FLU-MEL	16 (64,0)
	FLU-TBI	1 (4,0)
	TFC	1 (4,0)
Hazırlık rejimi tipi	MAC	8 (32,0)
	RIC	17 (68,0)
Verici tipi	10/10 kardeş	13 (52,0)
	9/10 kardeş	1 (4,0)
	10/10 akraba dışı	6 (24,0)
	9/10 akraba dışı	4 (16,0)
Akut GvHH	Kordon	1 (4,0)
	Yok	14 (56,0)
Kronik GvHH	Var	11 (44,0)
	Yok	18 (72,0)
Engraftman	Var	7 (28,0)
	Yok	5 (20,0)
	Var	20 (80,0)
Notrofil engraftmanı, ortalama gün (min-maks)		17 (12-28)
Trombosit engraftmanı, ortalama gün (min-maks)		11 (8-39)
Tanı ile allojenik nakil arası ortalama süre, ay (min-maks)		44,9 (12,3-351,9)
Ototopik kök hücre nakli ile allojenik nakil arası ortalama süre, ay (min-maks)		20,1 (2,5-65,3)

Tablo 2. Hasta Özellikleri

Cinsiyet, n (%)	Erkek	10 (40,0)
	Kadın	15 (60,0)
Yaş, ortalama (min-maks)		36 (18-55)
Allojenik nakil sonrası ortalama takip süresi, ay (min-maks)		7,4 (0,3-160,4)
Tanıdaki evre, n (%)	Erken	10 (40,0)
	İleri	15 (60,0)
Allojenik nakle kadar tedavi basamak sayısı	3	3 (12,0)
	4	6 (24,0)
	5	6 (24,0)
	6	6 (24,0)
	7	3 (12,0)
	8	1 (4,0)
Allojenik nakil öncesi brentuximab/nivolumab kullanımı		7 (28,0)
Allojenik nakil öncesi durum	Tam yanıt	2
	Kısmi yanıt	8,0%
	Stabil hastalık	10 (40,0)
	Progresyon	6 (24,0)
		7 (28,0)

■ Lenfoma

SS-17

Referans Numarası: 53

SOLID ORGAN NAKLİ VE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN POST-TRANSPLANT LENFOPROLİFERATİF HASTALIK- TEK MERKEZ DENEYİMİ

Cemaleddin Öztürk¹, Ekin Kırçali¹, Derya Koyun¹, Hülya Yılmaz², Gül Yavuz¹, Bülent Karakaya¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Muhit Özcan¹, Taner Demirel¹, Günhan Gürman¹, Meral Bektaşç, Sinem Civriz Bozdağ¹, Osman İlhan¹

¹Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Giriş: Post-Transplant Lenfoproliferatif Hastalık (PTLH), solid organ veya kök hücre nakli olan hastalarda süregelen immünsüpresyon sonucunda gelişen, lenfoid veya plazmositik proliferasyonla karakterize malign hematolojik bir hastalıktır. Genellikle EBV virüsü enfeksiyonları ile ilişkilendirilmektedir.

Metod ve Hastalar: Çalışmamıza 1 Ocak 2006 ve 1 Ocak 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde ardışık olarak Post-Transplant Lenfoproliferatif hastalık tanısı alan erişkin 16 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların tümünün patolojik tanısı mevcuttur. Patolojik tanısı olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Dâhil olan hastaların 8'i erkek 8'i kadındır. Hastaların PTLH tanısındaki median yaşı 39,7'dir. (Min-Max: 26-73). Transplant tarihinden PTLH gelişimine kadar geçen süre 6,2 yıldır (0,1-21,7).

Sonuçlar: Hastaların 14'üne böbrek nakli, 1'ine allojenik kök hücre nakli, kalan bir tanesine ise karaciğer nakli yapılmıştır. Hastalarda uygulanan nakle ilişkin bilgiler Tablo 1'de sunulmuştur. Hastalarımızın önemli çoğunluğu böbrek nakli olan hastalardır. Allojenik kök hücre nakli olan hastamız ATGAM refrakter Ağır Aplastik Anemi tanısına sahip olup, 9/10 uyumlu akraba dışı vericiden Cy-ATG hazırlık rejimi ile nakil olmuştur. Hastaların klinik olarak göze çarpan en belirgin özelliği hastaların yarısında, tanı anında ekstremiteler tutulum görülmüş olmasıdır. 4 hastada gastrointestinal sistem tutulumu, 3 hastada santral sinir sistemi tutulumu ve bir hastada ise karaciğer tutulumu tanı anında mevcuttur. Tespit edilebilen hastaların tümünde (9/9) EBV IgG pozitifliği saptanmıştır. Yedi hastanın EBV IgG düzeyi elde edilememiştir. Hastaların median tüm sağkalımı (OS) 18,0 aydır (%95 CI 0-46,6). Hastaların birinci sıra tedaviden sonra median progresyonsuz sağkalımı 11,9 aydır (%95 CI: 0,9-22,8). Hastaların hasatlık evresi ve birinci-ikinci sıra tedavilerine ilişkin bilgiler Tablo 1'de sunulmuştur.

Tartışma: Çalışmamızın sonuçlarına göre PTLH gelişen hastalarımızda ekstranodal hastalık oranı çarpıcı derecede yüksek bulunmuştur. Literatürde bu oran %10-15 arasında bildirilse de bizim vaka serimizde hasatların yarısında tutulum mevcuttur.1 Literatürde %70'e varan oranlarda bildirilse de bizim serimizde dokuda bakılan olarak EBER pozitifliği sadece 1 (%6) hastada saptanmıştır.2 Bu durum ülkemizdeki PTLH'nin patogenezinin farklı olabileceğine dair kanıtlanmaya muhtaç bir ipucu olabilir.

Anahtar kelimeler: Post-transplant lymphoproliferative disease, transplantation, hematopoietic cell transplantation, rituximab, chemotherapy, Epstein Barr virus

Kaynaklar

1. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. Current hematologic malignancy reports 2013;8:173-83.
2. Ghobrial I, Habermann T, Ristow K, et al. Prognostic factors in patients with post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in the rituximab era. Leukemia & lymphoma 2005;46:191-6.

Tablo 1.

Hasta Özellikleri	n (%)
Transplante Edilen Doku	
Böbrek	14 (87.6)
Karaciğer	1 (6.2)
Allojenik Kök Hücre	1 (6.2)
Verici	
Kardeş	2 (12.5)
Kardeş dışı akraba	6 (37.5)
Akraba dışı	3 (18.8)
Kadavra	5 (31.2)
ECOG (Median)	1 (0-2)
B Semptomu Varlığı	6 (37.5)
Tanıda Evre	
Evre 1-2	3 (18.8)
Evre 3-4	13 (81.2)
Tanıda Kemik İliği Tutulumu	4 (25)
Alt Tip	
Monomorfik	8 (50)
Polimorfik	3 (18.8)
Erken	1 (6.2)
Diğer	4 (25)
Tanıda Serum EBV DNA Pozitifliği	3 (18.8)
EBV IgG Pozitifliği	9 (100)
1.Sıra Tedavi	
Ritüksimab	5 (31.2)
R-CVP	2 (12.5)
R-CHOP	6 (37.5)
R-CODOX-M R-IVAC	1 (6.2)
BORID	1 (6.2)
HD-MTX-ARA-C	1 (6.2)
2.Sıra Tedavi	
R-GDP	1 (16.6)
İbrutinib	1 (16.6)
OPKHN	1 (16.6)
R-Prokarbazin-V	1 (16.6)
R-CHOP	1 (16.6)
HD-MTX-ARA-C	1 (16.6)

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-18 Referans Numarası: 54

BENDAMUSTİNİN KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONUNA ETKİSİ: TEK MERKEZ DENeyİMİ

Tuğrul Elverdi¹, Alihan Özyay², Burçak Yüzbaşıoğlu², Abdülkadir Erçalışkan¹, Selin Küçükuyurt Kaya¹, Tuba Özkan¹, Umur Yılmaz¹, Ayşe Salihoğlu¹, Ahmet Emre Eşkan¹, Şeniz Öngören¹, Zafer Başlar¹, Teoman Soysal¹, Muhlis Cem Ar¹

¹İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Hematoloji

²İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

Bendamustin, giderek artan sıklıkla indolent Non-Hodgkin lenfomaların ilk sıra tedavisinde ve Hodgkin lenfomada daha erken aşamalarda kullanılmaya başlanmıştır. Otolog kök hücre nakli planlanan hastalarda fludarabin içeren rejimlerle tedavi görmek mobilizasyon başarısızlığı nedenleri arasında sayılırken, benzer moleküler yapıya sahip bir başka nükleozid analogu olan bendamustin hakkında literatürde yeterli veri bulunmamasına karşın mevcut kanıtlar bendamustin içeren bir çok kurtarma ve mobilizasyon rejimi ile kök hücre eldesinin olumsuz yönde etkilenmediğine işaret etmektedir.

Bu çalışmayla, tek bir merkezdeki mobilizasyon öncesi bendamustin maruziyetinin, mobilizasyon etkinliğine etkisini incelenmesi amaçlanmıştır.

2018-2020 arasında bendamustin içeren rejim sonrası kök hücre mobilizasyonu denen 13 lenfoma tanılı hastanın verileri retrospektif olarak dosyalardan tarandı. Hastaların özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Kök hücre eldesi $>3 \times 10^6/\text{kg}$ optimal, $2-3 \times 10^6/\text{kg}$ suboptimal, $<2 \times 10^6/\text{kg}$ başarısız olarak değerlendirilmiştir.

Tüm hastalar başarıyla mobilize edilmekle beraber pleriksafor gereksinimi %66 idi (n=8). Bu oran literatürde bildirilen pleriksafor kullanım oranları ve merkezimizin lenfoma mobilizasyon deneyimine göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla, %10 ve %40). Lenalidomid kullanan bir hasta pleriksaforsuz mobilize edilebildi; trombosit sayısı, tedavi sayısı ve kemik iliği tutulumunun katkısı hasta sayısının az olmaması sebebiyle yorumlanamadı. Bir hastada daha önce pleriksaforla mobilizasyon başarısızlığı öyküsüne karşın, bendamustin içeren (BED) kemoterapi ile pleriksaforsuz mobilizasyon yapılabildi. BED alan diğer bir hastada başarısızlıkla sonuçlandı.

Kök hücre toplanması öncesi kurtarma veya mobilizasyon amaçlı bendamustin içeren tedavilerin kullanımı merkezimizin tarihsel verileri ile karşılaştırıldığında daha fazla pleriksafor kullanımına sebep olmuştur. Son bendamustin üzerinden geçen zamanın başarı üzerine etkisi hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle belirlenememiştir. Bu etkinin daha fazla hasta içeren çalışmalarda gösterilmesi gerekmektedir. Az sayıda hastadan elde edilen veriye dayanarak öncesinde Bendamustin kullanmış hastalarda, kemoterapi ile mobilizasyon veya ilk mobilizasyonda gereğinde pleriksafor kullanımı başarıyı arttırabilir. Bendamustin içeren mobilizasyon rejimleri için hasta sayısının az olmasına bağlı çıkarım yapmak mümkün olmamakla beraber, mevcut literatür ve merkezimizin deneyimi bu rejimlerin kullanılabilir ve başarılı olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: BENDAMUSTİN, MOBİLİZASYON

Tablo 1.

	YAŞ CİNSİYET	TANI	MOBİLİZE	BENDAMUSTİN	PLERİKSAFOR	P GÜN	AĞIRLIK SAĞI	DEĞER SAĞI	PLT	KITUT	SİLA TEDAVİ	BENDAMUSTİN	YANIT	SAĞI, X10 ⁶ / MC
P1	38,K	DBBHL	G+P	0	1	1	1	1	N	0	4	24	KY	2,95
P2	49,E	MZL	G+P	0	1	1	1	1	N	1	3	112	KY	5,17
P3	45,K	MZL	KT+G>G+P	0	1	1	3	2	N	0	3	449	KY	4,73
P4	50,K	POEMS/ CASTLEMANN	G	0	0	0	1	1	N	0	4	286	KY	4,15
P5	27,K	HL	G+P	0	1	1	2	1	N	0	3	60	TY	3,83
P6	49,K	MZL	G	0	0	0	3	1	N	0	2	279	SH	3,31
P7	40,K	FL	G	0	0	0	3	1	N	0	2	72	TY	2,52
P8	39,E	FL	G>G+P>KT+G	1	1	1	2	3	N	0	3	32	KY	5,77
P9	18,K	HL	G>KT+G+P	0	1	2	2	2	D	0	3	28	KY	4,3
P10	39,K	DBBHL	G+P	0	1	1	2	1	N	0	3	33	TY	3,42
P11	61,E	MCL	G	0	0	0	1	1	N	0	1	70	TY	2,86
P12	58,E	ALCL	G+P	0	1	1	4	1	N	0	3	78	TY	2,69
P13	42,K	HL	KT+G>G+P	1	1	2	2	3	D	0	4	13	KY	3,25

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-19 Referans Numarası: 55

BRADYRHİZOBIUM ENTERİCA'NIN GASTROİNTESTİNAL GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDAKİ ROLÜ

Cem Selim¹, Murat Telli², Ali Zahit Bolaman¹, İrfan Yavaşoğlu¹

¹Anad Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Erşkin Hematoloji Bilim Dalı

²Anad Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: Kord kolit sendromu (KKS), Herrera ve arkadaşları tarafından 2011 yılında Dana Farber Kanseri Enstitüsü'nde yeni bir antite olarak tanımlandı. KKS umbralık kordon kanı naklinden sonra, bilinen enfeksiyon etkenlerin veya Graft versus host hastalığının (GVHH) eşlik etmediği geç

başlangıçlı ishal ile seyreden, kronik aktif kolit ve antibiyotiklere yanıt veren granülatöz enflamasyonu içerir (1). Enfeksiyöz ajanların saptanmamasına rağmen kolit tablosunun antibiyoterapiye yanıt vermesi nedeni ile yapılan çalışmalarda; KKS tanısı konulan hastaların barsaklarından alınan örneklerde yeni keşfedilen *Bradyrhizobium enterica* isimli bakterinin DNA sekanslarına rastlandı. Saptanan dizilerin KKS ile ilişkilendirilmesi, *Bradyrhizobium enterica* isimli bakterinin fırsatçı bir insan patojeni olabileceğini düşündürmektedir (2). Daha önce allojenik kök hücre nakli (AKHN) sonrası gastrointestinal (GIS) GVHH gelişen hastalarda etken olarak *Bradyrhizobium enterica* araştırılmamıştır. Biz de çalışmamızda AKHN sonrası GIS GVHH'li gelişen hastalarda etken olarak *Bradyrhizobium enterica*'yı araştırdık.

Materyel-Metod: Çalışmamızda AKHN sonrası Glucksberg kriterlerine (3) göre GIS GVHH geliştiği kolondan alınan doku biyopsisi örnekleri ile gösterilen 16 hasta alındı. On üç hasta erkek üç hasta ise kadındı. Hastaların ortalama yaşı 45,2 olarak saptandı. Hastaların sekizinin tanısı akut myeloid lösemi, üçünün tanısı akut lenfoblastik lösemi, iki hastanın tanısı aplastik anemi ve birer hastanın tanısı ise sırasıyla plazma hücreli lösemi, mantle hücreli lenfoma ve kronik lenfositör lösemi idi. Kolondan alınan doku biyopsisi örneklerinden bakteri DNA elde edilmeye çalışıldı. Parafin blokta doku örneklerinden DNA izolasyonu için, NucleoSpin DNA FFPE XS (Macherey-Nagel) ticari DNA izolasyon kiti kullanıldı. Elde edilen DNA örnekleri kullanılabildiği kadar -20 C de saklandı. *Bradyrhizobium enterica* bakterisinin tespiti için polimeraz zincir reaksiyonu; *Bradyrhizobium enterica* aranması için forward; 5'-TCGAGGGCTACGGCTGAAGATT-3' ve reverse 5'-ACAACGTGTTGCCGCAATATGAG-3' primerleri kullanılarak, 367 baz çiftlik bir hedef bölge çoğaltılmaya çalışıldı. Kontrol olarak, insan aktin geni ve bakterilerde ortak gen olan 16S ribozomal RNA gen bölgesine ait primerler kullanıldı. İnsan aktin geni için 102 baz çiftlik gen bölgesini hedefleyen forward 5'-GCGAGAAGATGACCCAGATC-3'; reverse 5'-CCAGTGGTACGCCAGAGG-3' primerler ve 16S RNA için 93 baz çiftlik gen bölgesini hedefleyen forward 5'-GTGCAATATCCCCACTGCT-3'; reverse 5'-CGATCCCTA GCTGGTCTGAG-3' primerleri kullanıldı. Tüm PCR testleri için şu termal döngü şartları uygulandı; 95°C'de 2 dakika denatürasyon, 35 siklus: 95°C'de 30 saniye, 62,1°C'de 30 saniye, 68°C'de 40 saniye sırayla, ve son uzama için 68°C'de 5 dakika (4). Çoğaltılan gen bölgelerini göstermek için, amplifikasyon ürünleri, jel elektroforezde 90 voltta, 45 dakika yürütülerek UV ışıkta gözlendi.

Sonuçlar: PCR deneyi sonucunda; hastalara ait dokulardan izole edilen tüm DNA örneklerinde *Bradyrhizobium enterica*'ya ait gen bölgesi belirlenemedi. Kontrol genleri ise tüm örneklerde bulunmuştur.

Tartışma: KKS özellikle umbilikal kordon nakli sonrası geç dönemde ortaya çıkan diyare ile seyreden bir hastalıktır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda etken olarak *Bradyrhizobium enterica* isimli bakteri KKS olan hastalarda saptanmış ve bu bakterinin fırsatçı bir bakteri olabileceği düşünülmüştür (1-2). *Bradyrhizobium enterica*'nın fırsatçı bir patojen olabileceğinden yola çıkarak yaptığımız çalışmada ise bu bakterinin AKHN olan hastalarda GIS GVHH'de rolünü araştırdık. Hastalardan hiçbirinin örneklerinde *Bradyrhizobium enterica*'ya ait gen bölgesi saptanmadı. Çalışmamız sonucunda *Bradyrhizobium enterica* isimli bakterinin AKHN sonrası GIS GVHD'de rolü olmadığı düşünülmüştür. Yine de kesin bir sonuca ulaşabilmek adına çok sayıda hasta içeren çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: *Bradyrhizobium enterica*, kord kolitis sendromu, graft versus host hastalığı

Kaynaklar

- Herrera AF, Soriano G, Bellizzi AM, et al. Cord colitis syndrome in cord-blood stem-cell transplantation. N Engl J Med 2011;365:815-824.
- Bhatt AS, Freeman SS, Herrera AF, Pedamallu CS, Gevers D, Duke F, Jung J, Michaud M, Walker BJ, Young S, Earl AM, Kostic AD, Ojesina AI, Hasserjian R, Ballen KK, Chen YB, Hobbs G, Antin JH, Soiffer RJ, Baden LR, Garrett WS, Hornick JL, Marty FM, Meyerson M: Sequence-based discovery of *Bradyrhizobium enterica* in cord colitis syndrome. N Engl J Med. 2013, 369: 517-528.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. Bone Marrow Transplant. 1995;15:825-828.
- Mathilde Lescat, Laurent Poirer, Patrice Nordmann, Rapid multiplex polymerase chain reaction for detection of mcr-1 to mcr-5 genes, Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, Volume 92, Issue 4, 2018, Pages 267-269.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-20

Referans Numarası: 59

ÇOCUKLARDA GEÇ AKUT VE KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞININ NIH 2014 KRİTERLERİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

Koray Yalçın¹, Suna Celen¹, Süleyman Zhumatayev¹, Dayanat Pashayev¹, Vedat Uygun², Volkan Hazar¹, Gülsün Karasu¹, Akif Yeşilipek^{1,2}

¹Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

²Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya

Giriş: Kronik graft versus host hastalığının (kGvHD) değerlendirme kriterleri daha çok erişkinlerden elde edilen verilerden yola çıkılarak oluşturulmaktadır. NIH 2014 kriterlerinin çocuklar için klinik uygulanabilirliği ve çocuklarda geç akut graft versus host hastalığının (geç aGvHD) değerlendirilmesi hakkında henüz yeterli veri yoktur.

Metod: Bu çalışmada Ocak 2014 – Aralık 2019 tarihleri arasında Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesinde hematopoetik kök hücre nakli uygulanmış 405 hastanın verisi retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya sadece ilk nakiller dahil edilirken tekrarlayan nakil işlemleri değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Sonuçlar: Bu çalışma 194 kız, 211 erkek olmak üzere toplam 405 hastayı kapsamaktadır. Hastaların median yaşı 79 ay (1-263 ay) olarak hesaplanırken hastaların 120'si malign, 285'i ise non-malign hastalıklar nedeniyle nakil olmuştur. Donör tipine göre yapılan analizde 204 hastaya uyumlu akraba dışı vericiden (10/10=112, 9/10=92), 123 hastaya uyumlu kardeş vericiden, 57 hastaya uyumlu akraba vericiden ve 21 hastaya ise haploidentik vericiden nakil yapıldığı görülmüştür. En sık kullanılan kök hücre kaynağı 227 nakille kemik iliği olurken periferik kök hücre 154, kemik iliği ve periferik kök hücre kombinasyonu (sadece haploda) 13, kordon kanı 7 ve kemik iliği ile kordon kanı kombinasyonu (sadece kardeş uyumlu talasemi) 4 nakille takip etmektedir. Anti timosit globulin (ATG) 35 malign ve 220 non-malign toplam 255 hastada 30-45 mg/kg dozunda 3 gün üst üste kullanılmıştır.

Tüm hastalar içerisinde sadece 29'u (%7,2) nakil sonrası median 240. günde (85-1747 gün) NIH 2014 kriterlerine göre kGvHD olarak değerlendirilmiştir. Toplam 20 hastanın (%5) bulguları ise geç aGvHD ile uyumlu bulunmuştur. Bu hastalardan 12'si persistan, 5'i rekürren ve 3'ü ise de-novo geç aGvHD olarak değerlendirilmiştir. Geriye kalan 356 (%87,8) hastanın klinik bulguları kGvHD ya da geç aGvHD ile uyumlu değildir.

NIH 2014 kriterlerine göre tanısız veya ayırıcı bulgular göz önüne alındığında en sık tutulan organlar cilt (n=23), ağız (n=13), göz (n=11), tırnak (n=9), akciğer (n=7), saç (n=4) ve kas-iskelet (n=4) olarak sıralanmaktadır. İlk tanıda 6 hasta ağır (severe), 17 hasta orta (moderate) ve 6 hasta ise hafif (mild) olarak derecelendirilmiştir. Median tutulan organ sayısı 3 (1-6) olarak tespit edilmiştir.

Tek değişkenli analizler sonucunda malign hastalıkların (p=0,007), nakil zamanında hasta yaşının ≥5 olmasının (p=0,027) ve evre 2-4 aGvHD geçirilmiş olmanın (p<0,001) kGvHD riskini anlamlı olarak artırdığı görülmüştür. Tersine hazırlayıcı rejimde ATG kullanılan hastalarda ise kGvHD riskinin kullanılmayanlara göre anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir (p<0,001). Geç aGvHD açısından benzer şekilde evre 2-4 aGvHD geçirilmiş olmak (p<0,001) ve nakil zamanında hasta yaşının ≥5 olması (p=0,029) artmış riskle ilişkilidir. ATG kullanımı ise geç aGvHD riskini azaltmaktadır (p=0,043).

Yaşam analizlerine bakıldığında 5-yıllık toplam sağkalım tüm hastalar (%80,3), kGvHD (%80,4) ve geç aGvHD (%84,5) olarak belirlenmiştir. Malign hastalıklar grubunda 2 yıllık relapsız sağkalım ise tüm hastalar (%80), kGvHD (%85,4) ve geç aGvHD (%90,9) olarak tespit edilmiştir. Yaşam analizleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tartışma: Bu çalışma NIH 2014 kriterlerinin çocuklarda uygulanabilirliğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Çalışmamızda tespit edilen %7,2 kGvHD oranı literatüre göre düşük görünmektedir, ancak çalışmamızda %5 oranında tespit edilen ve daha önce kGvHD içinde de değerlendirilebilen geç aGvHD tanısı hala tartışmaya açıktır. Hazırlayıcı rejimde ATG

kullanımı, hasta yaşı ve aGvHD geçirmiş olmak hem kGvHD hem de geç aGvHD için etkili faktörlerdir.

Anahtar kelimeler: Kronik Graft versus Host Hastalığı, Geç Akut Graft versus Host Hastalığı, Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

■ Solid Tümörler

SS-21

Referans Numarası: 60

REFRAKTER NÖROBLASTOM HASTALARINDA TANDEM YÜKSEK DOZ MIBG VE OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Ebru Yılmaz¹, Bahadır Samur¹, Alper Özcan¹, Veysel Gök¹, Firdevs Aydın¹, Ekrem Ünal¹, Musa Karaküçük¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-onkoloji Bölümü Ve Kit Merkezi, Kayseri, Türkiye

Giriş: Nöroblastom (NBL), çocuklarda en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür. Çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %8'i ve çocukluk çağı kansere bağlı ölümlerin %15'inden sorumludur. Yoğun kemoterapi ve çeşitli tedavi modaliteleri kullanılmadan önce sağkalım %15'ten azdı (1). Günümüzde yüksek riskli NBL hastalarında, indüksiyon kemoterapisi ve ardından pekiştirme tedavisi olarak yüksek doz MIBG ve otolog HKHN ile uzun süreli yaşam %45 olarak bildirilmektedir (2). Son yıllarda hastalık özelliklerine ek olarak tedaviye cevabın da eklendiği "ultra high risk" tanımı kullanılmaktadır. Bu grup hastalar tedaviye refrakter hastalar olarak da tanımlanır ve bu grupta uzun süreli yaşam şansı %10-15 arasında verilmektedir (3). Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Nakli Merkezi'nde ilk sıra tedavileri sonrası refrakter kabul edilen ve ultra yüksek riskli NBL tanısı alan hastalarda, tandem yüksek doz MIBG ve otolog HKHN sonuçları paylaşılmıştır.

Hastalar ve Metod: Merkezimizde Ocak 2011-Ocak 2021 yılları arasında 41 hastaya yüksek doz MIBG ve otolog HKHN yapılırken refrakter olarak değerlendirilen 11 hastaya (8 erkek, 3 kız) ikinci otolog HKHN ve MIBG tedavisi uygulandı. Tandem nakil uygulanan ve ortalama yaşı 40.5 (22.1-72.9) ay olan hasta grubuna her iki nakil öncesi ve sonrasında 8-12 mCi/kg dozunda MIBG tedavisi verildi. Nakil hazırlama rejimi olarak busulfan/melfalan ve melfalan/etoposid/karboplatin kullanıldı. Hastalara ikinci nakilden sonra MIBG tedavisini takiben diferansiye edici ilaç olarak 54 hafta süren 13 cis retinoik asit tedavisi uygulandı. Birinci nakilde verilen kök hücre ürününde CD34+ hücre sayısı 7.5 (4.55-17.1) ×106 hücre/kg idi. Myeloid ve trombosit engraftman ortalama günü sırası ile +12 (9-22) gün, +18 (12-28) gün olarak tespit edildi. İki nakil arasında geçen süre ortalama 4.8 (4.1-21.3) ay idi. İkinci nakilde verilen kök hücre ürününde CD34+ hücre sayısı 5.7 (2.7-16.7) ×106 hücre/kg, myeloid ve trombosit engraftman ortalama günü ise sırası ile +11 (9-15) gün, +19 (16-21) gün olarak saptandı. Bir hasta ikinci naklin 45. gününde venokluziv hastalık ve sepsis, 4 hasta da progresif hastalık nedeni ile kaybedildi. Çalışmamızda genel sağkalım oranı %54.5 ve EFS %39 idi. Yaşayan 6 hastanın 4'ü tam remisyon, 2'si parsiyel remisyonda takip edilmektedir.

Tartışma ve Sonuç: Nöroblastom, çocukluk çağında solid tümörler arasında ikinci sırada bulunan ve yüksek doz kemoterapi ile kök hücre naklinin yararlı olduğu randomize çalışmalarla gösterilmiş tek hastalık grubudur (4,5). Metastatik olmayan hastalarda kemoterapi, cerrahi ve/veya radyoterapi ile sıklıkla kür sağlanır. Ancak hastaların %40'ı ilerlemiş vaka olup, bu durum önemli klinik bir problemdir. Bu nedenle küratif tedaviyi amaçlayan alternatif protokoller gereklidir. Literatürde yüksek risk grubu olan hastalara birer defa uygulanmak üzere MIBG tedavisi ile otolog HKHN yapılmış ve genel cevap oranı %27, üç yıllık EFS %31 olarak tespit edilmiştir (6). MIBG uygulanmaksızın tandem ve tek nakil yapılan hastaların kıyaslandığı çalışmada 3 yıllık EFS sırası ile %61.6 ve %48.4 olarak saptanmıştır. Ancak bu çalışmada ilk sıra tedavide refrakter olan vakalar çıkarılmıştır. Çalışmaya dahil edilen ve tandem nakil uygulanan 176 hastanın 85'i tam remisyonda/çok iyi parsiyel yanıt ile nakile alınmış olup 121'ine immunoterapi verilmiştir (5).

Çalışmamız sitokin ve immunoterapi uygulanmaksızın refrakter NBL hastalarında tandem yüksek doz MIBG ve tandem otolog HKHN nakli yapılan hasta grubunu içeren tek çalışma özelliğini taşımaktadır. Ultra yüksek riskli NBL vakalarında tandem nakil ve MIBG tedavisi kabul edilebilir toksisite

ile umut verici özelliğini korumaktadır. Bu tedavi protokolüne immüno-terapi eklenmesi ve ALK gibi genetik özelliklerin de dikkate alındığı yeni tedavi modaliteleri ile kombine edilmesi, sağkalım ve EFS oranlarında artış sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, Nöroblastom, Tandem Nakil, Tandem MIBG

Kaynaklar

- Smith V, Foster J. High-Risk Neuroblastoma Treatment Review. Children (Basel). 2018 Aug 28;5(9):114.
- Neuroblastoma, High-Risk Group, Lankowsky, Philip; Lipton, Jeffrey; and Fish, Jonathan D., "Lankowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 6th edition" (2016). Faculty Bookshelf. 82.
- Morgenstern DA, Bagatell R, Cohn SL, Hogarty MD, Maris JM, Moreno L et al. The challenge of defining "ultra-high-risk" neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer. 2019 Apr;66(4):e27556.
- Elborai Y, Hafez H, Moussa EA, Hammad M, Hussein H, Lehmann L, Elhaddad A. Comparison of toxicity following different conditioning regimens (busulfan/melfalan and carboplatin/etoposide/melfalan) for advanced stage neuroblastoma: Experience of two transplant centers. Pediatr Transplant. 2016 Mar;20(2):284-9.
- Park JR, Kreissman SG, London WB, Naranjo A, Cohn SL, Hogarty MD et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Aug 27;322(8):746-755.
- Matthay KK, Tan JC, Villablanca JG, Yanik GA, Veatch J, Franc B et al. Phase I dose escalation of iodine-131-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study. J Clin Oncol. 2006 Jan 20;24(3):500-6.

■ Enfeksiyöz Komplikasyonlar

SS-22

Referans Numarası: 67

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ OLAN HASTALARDA CMV VİREMİSİ SIKLIĞI VE CMV VİRÜS ENFEKSİYONU İÇİN RISK FAKTÖRLERİ- TEK MERKEZ DENEYİMİ

Cemaleddin Öztürk¹, Bülent Karakaya¹, Çağrı Küçükayıkçı¹, Mesut Ersöz¹, Ekin Kırcaçlı¹, Derya Koyun¹, Hülya Yılmaz¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Günhan Gürman¹, Sinem Civröz Bozdağ¹

¹Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Giriş: CMV virüsü enfeksiyonu, allojenik hematopoetik hücre nakli (AHHN) olan hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu çalışma, merkezimizde AHHN olan hastalarda CMV virüsü enfeksiyonu insidansını tespit etmek ve CMV enfeksiyonu gelişimine ilişkin risk faktörlerini analiz etmek için tasarlanmıştır.

Hastalar ve Metod: Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya, 1 Ocak 2010 ile 1 Haziran 2020 tarihleri arasında merkezimizde peş peşe AHHN olan toplam 508 hasta dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların ortalama yaşı 41'dir (17-71). Hastaların %60.6'ü (n=308) erkek, %39.4'si (n=200) kadındır. Hastaların %58.1'i (n=295) akut lösemi, %8.0'i (n=41) lenfoma, %8.7'si (n=44) MDS, %7.3'ü (n=37) kronik lösemiler, %6.1'i (n=31) aplastik anemi, %11.8 (n= 60) hasta ise çeşitli tanılara sahiptir. Tablo 1.Hastalar nakil sonrası CMV gelişimi açısından analiz edilmiştir. CMV enfeksiyonu gelişimine ilişkin risk faktörü olabilecek, hazırlama rejimi uygunluğu, verici tipi, kök hücre kaynağı, ATG, PT-Cy kullanımı, metotreksate veya MMF tabanlı GVHD profilaksisi, CMV verici seropozitifliği, pre-transplant lenfosit düzeyi, post-transplant 30. Gündeki lenfosit düzeyi, pretransplant ferritin düzeyi, fludarabin tabanlı hazırlama rejimi, busulfan tabanlı hazırlama rejimi gibi risk faktörleri regresyon analizine dahil edilmiştir. Hastalarda gelişen CMV enfeksiyonları reaktivasyon ve hastalık olarak sınıflandırılmıştır.

Sonuçlar: Hastalarımızda ilk 3 aydaki CMV enfeksiyonu oranı %47.6, ilk 6 aydaki oran, %52.9, ilk bir yıldaki oran ise, %55.3'tür. İlişkili faktörler univariate regresyon analizine tabi tutulduğunda ise, akraba dışı verici, ATG kullanımı, verici CMV seropozitifliği, pretransplant lenfosit düzeyi, post transplant lenfosit düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde CMV enfeksiyonu ile ilişkili bulunurken, hazırlama rejimi uygunluğu, fludarabin kullanımı, busulfan kullanımı, TBI kullanımı, metotreksat veya mikofenolat mofetil kullanımı, kök hücre kaynağı, PT-CY kullanımı, pretransplant

ferritin düzeyi gibi faktörler ise CMV gelişimini ile ilişkili faktör olarak bulunmamıştır. Multivariate analizde ise pre-transplant lenfosit sayısı (OR: 3.1 %95 CI: 1.3-7.4, p=0.001), akraba dışı vericiye sahip olma (OR: 2.4, %95 CI: 1.6-3.6, p<0.001), verici CMV seropozitivitesi (OR: 1.9, %95 CI: 1.1-3.5, p=0.02) faktörleri bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Tablo 2. Hastaların %5.8'inde CMV hastalığı tespit edilmiştir. Bu hastalar içinde en sık tutulan organ gastrointestinal sistem iken (n= 10, %58.8), ardından sırasıyla karaciğer (n=4, %23.5), akciğer (n=2, %11.8) ve santral sinir sistemi (n=1, %5.9) tutulumu görülmüştür. Tablo 1.

Tartışma: CMV virüsü AHHN'nin önemli faydalarını kısıtlayan hayatı tehdit edici bir enfeksiyondur. Farklı çalışmalarda birbirinden farklı risk faktörleri ortaya konmuştur. Bunlardan bazıları, MMF kullanımı, ATG kullanımı, ablatif hazırlık rejimi, TBI kullanımı, verici CMV seropozitivitesi'dir.1 Çalışmamızda TBI kullanımı, ablatif hazırlık rejimi, MMF kullanımı risk faktörü olarak bulunmamıştır. Daha geniş araştırmalar ihtilafli risk faktörlerini aydınlatmaya yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Allogeneic hematopoietic cell transplantation, cytomegalovirus infection, lymphocyte, anti-thymocyte globulin, risk factor

Kaynaklar

1. Beauvais D, Drumez E, Blaise D, et al. Scoring system for clinically significant CMV infection in seropositive recipients following allogeneic hematopoietic cell transplant: an SFGM-TC study. Bone Marrow Transplantation 2020;1-11

Tablo 1.

Hazırlama Rejimi	MAC	365 (71.9)
	RİC	140 (27.6)
	NMA	2 (0.3)
	Missing	1 (0.2)
TBI		185 (36.4)
ATG veya Campath		235 (46.3)
GVHD Profilaksisi	CNI	
	MMF	476 (93.7)
	MTX	111 (21.8)
	Missing	360 (70.8)
		30 (5.9)
Median takip, ay		12.0 (0-127)
Tx Sonrası CMV Enf. Kadar Geçen Süre, ay		1.1 (0-39.8)
CMV Serostatus		
	A(+)/V(-)	97 (19.1)
	A(+)/V(+)	350 (68.9)
	A(-)/V(+)	4 (0.07)
	A(-)/V(-)	0 (0)
	Missing	61 (12.0)
CMV Enfeksiyonu		
	0-3. ay	242 (47.6)
	3-6. ay	27 (5.3)
	6-12. ay	12 (2.4)
	12. aydan sonra	10 (2.0)
CMV Hastalığı	GIS	10 (58.8)
	KC	4 (23.5)
	AC	2 (11.8)
	SSS	1 (5.9)
	Toplam	17 (5.8)

Tablo 1 devamı

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri		
Cinsiyet		n (%)
	K	200
	E	308
Yaş		41 (17-71)
Altta yatan hastalık	AML	207 (40.7)
	ALL	88 (17.3)
	MDS	44 (8.7)
	Kronik Lösemi	37 (7.3)
	NHL	28 (5.5)
	HL	13 (2.6)
	AA	31 (6.1)
	Diğer	60 (11.8)
Verici	Akraba	283 (55.7)
	Akraba Dışı	225 (44.3)
HLA uyumu	10/10	341 (67.1)
	9/10	118 (23.2)
	<9/10	49 (9.7)
Hücre kaynağı	Perifer kan	433 (85.2)
	Kemik iliği	57 (11.2)
	Kord kanı	7 (1.4)
	PK+Kİ	11 (2.1)

Tablo 2.

Faktör	OR (%95 CI)	P Değeri
Verici Tipi		
Akraba Dışı	2.0 (1.4-2.9)	<0.001
Akraba		
Yaş		
<50	0.8 (0.5-1.2)	0.44
≥ 50		
Cinsiyet		
E	1.1 (0.7-1.5)	0.55
K		
Cinsiyet uyumsuzluğu	1.2 (0.8-1.7)	0.26
Kan Grubu uyumsuzluğu	0.7 (0.5-1.0)	0.07
Pre-transplant lenfosit sayısı		
<100	2.1 (1.0-4.4)	0.04
≥100		
Post-transplant 30. Gün lenfosit		
<1000	1.9 (1.2-3.1)	0.006
≥1000		
Pre-transplant ferritin düzeyi		
<100	0.8 (0.4-1.6)	0.60
≥100		
MMF kullanımı	0.9 (0.6-1.4)	0.80
MTX kullanımı	1.0 (0.6-1.4)	0.99
ATG kullanımı	1.9 (1.3-2.7)	<0.001
Fludarabin tabanlı hazırlama rejimi	0.9 (0.6-1.3)	0.66
Busulfan tabanlı hazırlama rejimi	0.8 (0.6-1.2)	0.52
Hazırlık rejimi yoğunluğu		
MAC	NA	0.83
RIC		
NMA		
TBI	1.1 (0.8-1.6)	0.42

Yöntem: 2010- 2020 yılları arasında AÜTF Hematoloji Bölümü'nde allojenik kök hücre nakli yapılan 508 hastanın verileri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi' nin sistemi ve hasta dosyaları incelenerek geriye yönelik olarak tarandı. Hastaların 427' si çalışmaya katılmaya uygundu. Hastalar peritransplant dönemde (nakilden önceki 10 gün ile nakilden sonraki +28. Güne kadar) anaerob etkili metronidazol kullananlar ve kullanmayanlar olarak ayrıldı. Hastaların kaç gün metronidazol kullandığı, akut GvHH olup olmadığı, yaşadıysa akut cilt, GIS ya da karaciğer GvHH yaşayıp yaşamadığı kaydedildi.

Sonuçlar: Çalışmaya alınmaya uygun olan hastaların 177' sinde akut GvHH olduğu tespit edildi. Hastaların 99' unda GIS GvHH, 84' ünde cilt GvHH, 33' ünde de KC GvHH vardı. Akut GvHH toplam riskinin peritransplant dönemde metronidazol kullananlarda (n= 121/ 177, %68,3) istatistiksel olarak artmış olduğu görüldü. Benzer şekilde, akut cilt (n= 64/ 84, %76,1) ve GIS GvHH (n= 67/ 99, %67,7) oranlarının da metronidazol kullanan hastalarda anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Karaciğer GvHH ile peritransplant metronidazol kullanımı (n= 19/ 33, %57,6) arasında anlamlı ilişki gösterilemedi (Tablo 1).

Yorum: Hematopoetik hücre naklinde nötroopenik ateş ve diyare oldukça sık görülmektedir. Bu hasta popülasyonunda çoğu zaman ateşin odağı belirlenememekte ve yüksek riskli bu duruma ampirik, geniş kapsamlı antibiyotiklerle müdahale edilmektedir. 1970' lerden kalan ve kolon dekontaminasyonunun GvHH' yi önleyeceğine dair çalışmalara istinaden, birçok merkez kök hücre naklinde metronidazol, siprofloksasin gibi ilaçlarla profilaksi yapmaktadır. Ancak giderek bu konudaki görüşler tersi yönde değişmektedir. Barsak mikrobiyotası "ikinci beyin" olarak görülmekte ve immünolojik açıdan çok önemli bir organ olduğu fikri giderek önem kazanmaktadır. Bu çalışmaya göre, kendine has olan barsak florasının anaerob etkili metronidazolla baskılanması akut cilt ve GIS GvHH' yi artırabilir. Çalışmamız retrospektif ve tek merkezli olup bu konuda çok merkezde, prospektif yolla gerçekleştirilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: akut GvHD, mikrobiyota, metronidazol

Kaynaklar

1. Nishi, K., et al., Impact of the use and type of antibiotics on acute graft-versus-host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2018. 24(11): p. 2178-2183.
2. Shono, Y., et al., Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. *Science translational medicine*, 2016. 8(339): p. 339ra71-339ra71.
3. Köhler, M., et al., Current developments in immunotherapy in the treatment of multiple myeloma. *Cancer*, 2018. 124(10): p. 2075-2085.

Resimler :

Tablo 1. Peritransplant metronidazol kullanımıyla akut GvHH ilişkisi			
	Metronidazol kullanan	Metronidazol kullanmayan	p
aGvHH (n= 177)	121 (% 68,3)	56 (% 31,7)	0,029
aGIS GvHH (n= 99)	67 (% 67,7)	32 (% 32,3)	0,026
aCilt GvHH (n= 84)	64 (% 76,1)	20 (% 23,9)	0,001
aKC GvHH (n= 33)	19 (% 57,6)	14 (% 42,4)	0,52

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-23

Referans Numarası: 68

ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA PERİTRANSPLANT METRONİDAZOL KULLANIMIYLA AKUT GVHD RİSKİNİN İLİŞKİSİ

Ekin Kırçalı¹, Güldane Cengiz Seval¹, Cemaleddin Öztürk¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Muhit Özcan¹, Taner Demirel¹, Osman İlhan¹, Meral Bektaş¹, Günhan Gürman¹, Selami Koçak Toprak¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bd

Amaç: Peritransplant dönemde, allojenik kök hücre hastalarının birçoğu nötroopenik ateş geçirmekte ve hayatı tehdit eden bu duruma geniş spektrumlu antibiyotiklerle müdahale edilmektedir. Bunlardan biri olan metronidazol, enfeksiyöz diyare- mukozit ayrımı yapılmadan önce ampirik başlanan anaerob etkinliği yüksek bir antibiyotiktir. Barsak mikrobiyotası, hastaların bağışıklık sistemiyle oldukça yakından ilişkili olup, kök hücre nakli yapılan hastalarda graft- vs- host hastalığı (GvHH) üzerinde etkili olabilir. Bu fikirden hareketle biz de, peritransplant (nakilden önceki 10 gün ile nakilden sonraki ilk 28 gün arasında) ampirik metronidazol kullanan hastalarımızda akut GvHH riskini inceledik.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-24

Referans Numarası: 69

HASAR İLİŞKİLİ MOLEKÜLER YAPILARIN AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**Serhat Çelik¹, Zeynep Tuğba Güven¹, Kübra Atasever², Olgun Konaş³, Muzaffer Keklik¹, Ali Ünal¹, Leylagül Kaynar¹**¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kayseri³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

Giriş: Graft versus host hastalığı (GVHH), allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AKİT)'in en önemli komplikasyonlarından biridir(1). Hasar ilişkili moleküler yapılar (HİMY), proinflamatuvar aracılar olarak hareket ederek enfeksiyöz olmayan enflamatuvar yanıtları başlatabilen ve sürdürebilen konakçı biyomoleküllerdir (2). Ürik asit(ÜA) ve fibrinojen(Fib) de HİMY'den olup GVHH ile ilişkisi halen net değildir.

Amacımız GVHH'de ÜA ve Fib düzeylerinin sağkalım üzerine etkilerini araştırmaktır. Bu iki molekülün seçmemizin sebebi hastalarımızda rutin olarak bakmamız, kolay tedavi hedefleri olabilmeleri ve her ikisinin de aynı zamanda antioksidan(3, 4) moleküller olmalarıdır.

Yöntem: Kliniğimizde AKİT yapılan 170 hasta dahil edildi. Retrospektif bir inceleme olduğundan patoloji tarafından GVHH tanısı biyopsi ile doğrulanan hastalar alındı. Dahil edilme ve dışlama kriterleri Resim-1'de özetlendi. Nakil günü, GVHH'nın geliştiği gün ve GVHH sonrası 7., 14. ve 28. günler ÜA ve Fib düzeyleri incelendi. Alıcı cinsiyeti erkek olanlarda vericinin kadın olması yüksek risk olarak değerlendirildi. Seksen hasta (%47) exitus(ex) olup 90 hasta (%53) yaşamaktadır. Genel sağkalım(GS) nakil gününden ölüm gününe kadar olan süre olarak hesaplandı. GS olasılığını hesaplamak için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

Bulgular: Yaşayan ve ex olan hastaların demografik verileri karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulunmadı (Tablo-1). Nakil günü Fib ve ÜA seviyelerinde fark gözlenmedi (p sırasıyla 0.18, 0.24). GVHH günü ortanca Fib yaşayanlarda 270, ex olanlarda 161 mg/dL (p<0.001) iken 14. ve 28. günlerde fark gözlenmedi. GVHH 7.günde ortalama Fib yaşayanlarda 327.4 iken ex olanlarda 267.4 idi (p<0.001). ÜA seviyeleri arasında GVHH günü, 7., 14. ve 28. günlerde anlamlı farklılık gözlemedi (p sırasıyla 0.004, 0.001, <0.001 ve <0.001) (Tablo-2). GVHH çeşitleri, dereceleri ve tedavileri karşılaştırıldı (Tablo-3). Anlamlı çıkan değişkenler önce univariate sonra da multivariate Cox's regresyon analizinde incelendi (Tablo-4). Mortaliteyi gösteren bağımsız değişkenlerin sadece GVHH günü bakılan Fib (HR:0.988, p<0.001) ve GVHH 14. günü ÜA düzeyi (HR:0.778, p<0.001) olduğu gözlemedi (Resim 2-3). Eşik değerler olarak Fib için 180, ÜA için 2.4 mg/dL baz alındı. GVHH geliştiği gün Fib <180 olanların ortalama yaşam süresi 24.68±4.52 ay, >180 olanların ise 101.98±5.08 ay olarak gözlemedi (p<0.001)(Resim-4). GVHH 14. Gününde ÜA <2.4 olanların ortalama yaşam süresi 33.04±6.35 ay iken >2.4 olanlarda 82.15±5.24 ay olarak saptandı (p<0.001)(Resim-5).

Tartışma: Fib, TLR-4 aracılığıyla enflamatuvar sitokinler üretmeyi uyaran(5), ÜA ise NLRP-3 inflammasome aktivasyonu ile T hücre yanıtlarını artıran HİMY'lerdir. GVHH'de ÜA'nın NLRP-3 ilişkili IL-1 üretimi yoluyla düzenlenmesine ilişkin bazı kanıtlar bir preklinik çalışmada sağlanmıştır(6). Ayrıca faz 1 çalışmada, rasburikazın GVHH'nin sıklığını ve şiddetini azalttığı saptanmıştır(7). Fakat ÜA'nın enflamasyon ile ilişkisi karmaşıktır, bazı enflamatuvar hastalıklar da hipoürisemi ile ilişkilendirilmiştir. Ostendorf ve ark., nakil günü düşük ÜA'yı daha fazla GVHH ile ilişkili buldu(8). ÜA güçlü bir antioksidandır(4) ve azalmış oksidatif kapasitenin GVHH ile ilişkisi mevcuttur. Ghasemi ve ark. çalışmasında ÜA >3.4 olanlar %37 daha az ölüm riskine sahipti (9). ÜA'nın immun yeniden yapılanmada etkili olduğunu gösterilmiştir(10). AKİT hastalarında immun yeniden yapılanma hem antilösemik hem de antienfeksiyöz etkinlik açısından çok önemlidir. Bu nedenle ÜA ve Fib gibi HİMY'nin düşük olması mortalitede önemli bir faktör olabilir.

Sonuç: GVHH geliştiği gün Fib düzeyi ve GVHH 14. gün ÜA düzeyinin düşük olması GS'yi göstermede bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. Bu iki molekülün hem HİMY hem de antioksidan özellikte olması mortaliteyi göstermede en önemli faktör olduklarını düşündürmektedir. Her ne kadar çalışmamız ÜA ve Fib değerlendiren ilk klinik rapor olsa

da sonuçlarımızı desteleyecek çok merkezli ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

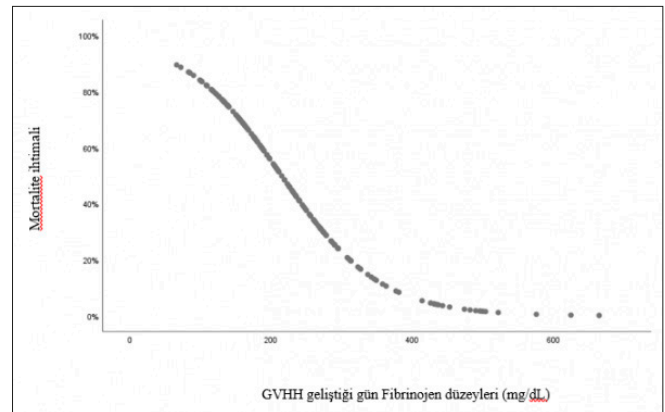
Anahtar kelimeler: fibrinojen, graft versus host hastalığı, hasar ilişkili moleküler yapılar, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, ürik asit

Kaynaklar

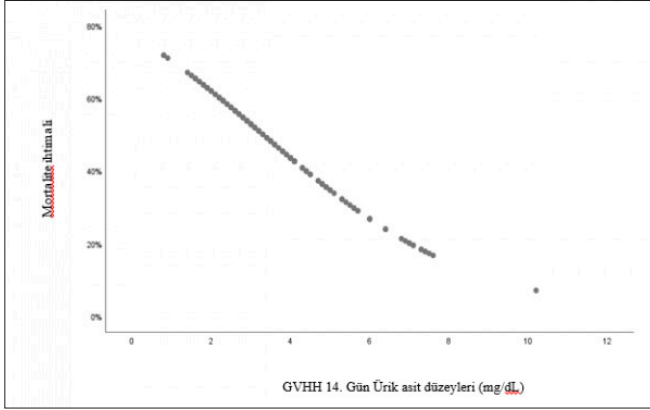
1. Chao NJ. Clinical manifestations, diagnosis and grading of acute graft-versus-host disease. Upto Date. 2013.
2. Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease—biologic process, prevention, and therapy. NEJM. 2017;377(22):2167-79.
3. Olinescu RM, Kummerow FA. Fibrinogen is an efficient antioxidant. The Journal of nutritional biochemistry. 2001;12(3):162-9.
4. Ames BN et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1981;78(11):6858-62.
5. Sokolove J et al. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fcγ receptor. Arthritis & Rheumatism. 2011;63(1):53-62.
6. Jankovic D, et al. The Nlrp3 inflammasome regulates acute graft-versus-host disease. Journal of Experimental Medicine. 2013;210(10):1899-910.
7. Yeh AC et al. Phase I study of urate oxidase in the reduction of acute graft-versus-host disease. BBMT 2014;20(5):730-4.
8. Ostendorf BN et al. Association between low uric acid levels and acute graft-versus-host disease. Annals of hematology. 2015;94(1):139-44.
9. Ghasemi K et al. The role of serum uric acid in the prediction of graft-versus-host disease. JCLA 2020;34(7):e23271.
10. Haen SP et al. Uric acid as a novel biomarker for bone-marrow function and incipient hematopoietic reconstitution after aplasia in patients with hematologic malignancies. JCRC. 2017;143(5):759-71.

Dahil Edilme Kriterleri:	Dışlama Kriterleri:
1. Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde AKİT yapılmış olması	1. Alıcı yaşı 18 'den küçük olması
2. Akut GVHH tanısı olması	2. Primer ya da sekonder Mikroanjiopatik hemolitik aneminin olması (TTP, HUS, Yaygın damar içi pıhtılaşma gibi)
3. GVHH tanısının patoloji tarafından doku biyopsisi ile doğrulanmış olması	3. GVHH tanısından sonra 28 gün içerisinde exitus olunması
4. Seattle Glucksberg kriterlerine göre GVHH grade 2-4 olması	4. Ocak 2010'dan önce ve Haziran 2020'den sonra AKİT yapılmış olması
5. Akral ya da akral dışı tam uyumlu vericiden nakil yapılmış olması	5. Haploidentik nakiller
6. Periferik kan kaynaklı kök hücre kullanılmış olması	6. Eksik verisi olan hastalar
	7. Kordon kanı ya da kemik iliği kaynaklı kök hücre kullanılmış olması

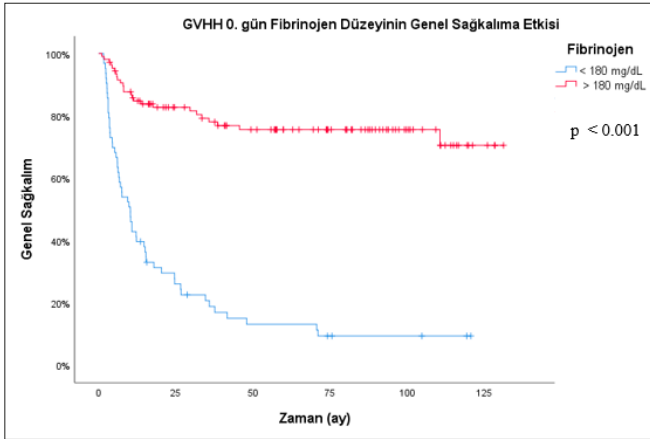
Resim 1. Dahil edilme ve dışlama kriterleri



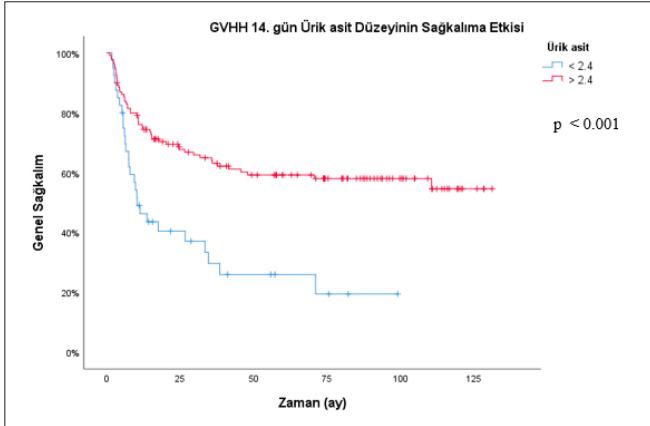
Resim 2. GVHH geliştiği gün Fibrinojen düzeylerinin mortalite ihtimali ile ilişkisi



Resim 3. GVHH 14. günde Ürik asit düzeylerinin mortalite ihtimali ile ilişkisi



Resim 4. GVHH geliştiği gün Fibrinojen Düzeyinin Genel Sağkalıma Etkisi



Resim 5. GVHH 14. gün Ürik asit Düzeyinin Sağkalıma Etkisi

Tablo 1. Akut Graft Versus Host Hastalığında Yaşayan ve Exitus Olanların Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	Yaşayan (Survivors) (n=90)	Yaşamayan (Non-survivors) (n=80)	p
Alıcı yaş	34 (18-65)	44 (18-69)	0.062
Alıcı cinsiyet			0.755
Kadın (n, %)	36, 40	30, 37.5	
Erkek (n, %)	54, 60	50, 62.5	
Tanı			
AML (n, %)	54, 60	39, 48.8	0.166
ALL (n, %)	15, 16.7	17, 21.3	0.556
MDS (n, %)	6, 6.7	9, 11.3	0.417
Hodgkin Lenfoma (n, %)	3, 3.3	4, 5	0.585
Non-Hodgkin Lenfoma (n, %)	3, 3.3	4, 5	0.585
Aplastik Anemi (n, %)	4, 4.4	-	-
KML (n, %)	2, 2.2	3, 3.8	0.556
Miyelofibrozis (n, %)	-	3, 3.8	-
Diğer (n, %)	3, 3.3	1, 1.3	0.371
Hastalık durumu			0.39
Tam remisyon 1 (n, %)	36, 40	24, 30	
Tam remisyon 2 (n, %)	32, 35.6	32, 40	
Tam remisyon >2 (n, %)	22, 24.4	24, 30	
Hazırlık rejimi			1.0
MAC (n, %)	86, 95.6	76, 95	
RİC (n, %)	4, 4.4	4, 5	
ATG (n, %)	11, 12.2	9, 11.3	1.0
Alıcı Kan Grubu			
A (n, %)	46, 51.1	42, 52.5	0.62
B (n, %)	13, 14.4	11, 13.8	1.0
AB (n, %)	9, 10	3, 3.8	0.14
O (n, %)	22, 24.4	24, 30	0.49
Rh			1.0
pozitif (n, %)	79, 87.8	71, 88.8	
negatif (n, %)	11, 12.2	9, 11.2	
Tam uyumlu akraba (n, %)	86, 95.5	76, 95	0.864
Tam uyumlu akraba dışı (n, %)	4, 4.5	4, 5	0.864
Kök hücre miktarı (x10 ⁶ /kg)	7,22 (5,07 - 10,77)	7,09 (4,83 - 9,15)	1,151
WBC enkratman günü	16 (9-28)	16 (11-33)	0.304
PLT enkratman günü	13 (7-22)	12 (7-47)	0.255
Verici yaş	35 (17-69)	40.5 (16-67)	0.39
Verici cinsiyet			0.061
Kadın (n, %)	44, 48.9	27, 33.8	
Erkek (n, %)	46, 51.1	53, 62.2	
Cinsiyet riski (n, %)	24, 26.7	19, 23.8	0.725
Verici Kan Grubu			
A (n, %)	42, 46.7	34, 42.5	0.64
B (n, %)	20, 22.2	14, 17.5	0.57
AB (n, %)	3, 3.3	4, 5	0.71
O (n, %)	25, 27.8	28, 35	0.33
Rh			0,81
pozitif (n, %)	81, 90	71, 88.7	
negatif (n, %)	9, 10	9, 11.3	

Tablo 2. Akut Graft Versus Host Hastalığında Yaşayan ve Exitus Olanların Fibrinojen ve Ürik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Yaşayan (Survivors)	Yaşamayan (Non-survivors)	p
Fibrinojen, nakil günü (mg/dL)	292.5 (133-776)	279.5 (117-575)	0.18
Fibrinojen, GVHD günü (mg/dL)	270 (130-665)	161 (66-482)	< 0.001
Fibrinojen, GVHD+7. gün (mg/dL)	327.38 ± 122.89	267.42 ± 116.23	0.001
Fibrinojen, GVHD+14. gün (mg/dL)	315.5 (124-621)	296.5 (88-808)	0.053
Fibrinojen, GVHD+28. gün (mg/dL)	355.53 ± 118.25	332.105 ± 137.01	0.25
Ürik asit, nakil günü (mg/dL)	3.9 (1-10)	3.3 (1.2-8.2)	0.24
Ürik asit, GVHD günü (mg/dL)	3.3 (1-8.6)	3.03 (0.8-10.4)	0.004
Ürik asit, GVHD+7. gün (mg/dL)	3.35 (0.8-10.5)	2.7 (1-9.1)	0.001
Ürik asit, GVHD+14. gün (mg/dL)	4 (0.8-10.2)	2.9 (0.9-7.4)	< 0.001
Ürik asit, GVHD+28. gün (mg/dL)	4.3 ± 1.58	3.44 ± 1.49	< 0.001

Tablo 3. Akut Graft Versus Host Hastalığında Yaşayan ve Exitus Olanların GVHH Çeşitleri ve Tedavilerinin Karşılaştırılması

	Yaşayan (Survivors) (n=90)	Yaşamayan (Non-survivors) (n=80)	p
Cilt GVHH	64, 71.1	50, 62.5	0.25
grade (n=114)			0.18
2	29, 45.3	17, 34	
3	32, 50	25, 50	
4	4, 6.2	8, 16	
GİS GVHH	23, 25.5	38, 47.5	0.004
grade (n=61)			0.281
2	10, 43.5	15, 39.4	
3	12, 52.2	16, 42.1	
4	1, 4.3	7, 18.4	
Karaciğer GVHH	42, 46.6	27, 33.8	0.12
grade (n=69)			0.72
2	18, 42.9	12, 44.4	
3	23, 54.7	15, 55.5	
4	1, 2.4	0	
Akciğer GVHH	1, 1.1	1, 1.3	1
grade (n=2)			1
2	1, 100	1, 100	
GVHH Profilaksisi ve Tedavisi			
Siklosporin	90, 100	80, 100	-
MMF	41, 45.5	32, 40	0.53
Kortikosteroid	90, 100	80, 100	-
Takrolimus	1, 1.1	7, 8.7	0.027
Metotreksat	90, 100	80, 100	-
Fotoferez	23, 25.5	35, 43.8	0.015
Mezenkimal kök hücre	18, 20	29, 36.3	0.025
Ruksolitinib	12, 13.3	5, 6.3	0.2
İmatinib	12, 13.3	6, 7.5	0.32

Tablo 4. Akut Graft Versus Host hastalığında mortaliteye etki eden faktörlerin tek ve çok değişkenli regresyon analizleri

		Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model	
	HR	%95 CI	p	HR	%95 CI	p
Fibrinojen GVHD günü	0,988	0,985 - 0,992	<0,001	0,988	0,985 - 0,992	<0,001
Fibrinojen GVHD 7. gün	0,996	0,994 - 0,998	0,001			
Ürik asit GVHD günü	0,846	0,737 - 0,997	0,023			
Ürik asit GVHD 7. gün	0,779	0,667 - 0,910	0,002			
Ürik asit GVHD 14. gün	0,722	0,615 - 0,848	<0,001	0,778	0,668 - 0,907	0,001
Ürik asit GVHD 28. gün	0,708	0,599 - 0,836	<0,001			
Fotoferez	1,560	1,002 - 2,428	0,049			
Mezenkimal Kök Hücre	1,832	1,160 - 2,892	0,009			
Takrolimus	3,456	1,584 - 7,539	0,002			
GİS GVHD	2,221	1,429 - 3,451	<0,001			

Notlar: Çalışmamızı sisteme yüklediğimizde karakter sınırı olduğu için verilerimizi maalesef kısaltarak yazdık. Standart sapma, minimum-maximum değerler ve regresyon analizlerinde %95 CI değerlerini yazamadık. Keza yine fibrinojen ve ürik asit değerlerimizin birimi olan mg/dLy de belirtmedik.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-25

Referans Numarası: 73

MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLINİN SARKOPENİ GELİŞMESİ VE SARKOPENİN ARTMASI ÜZERİNE ETKİLERİ

Ufuk Demirci¹, Ülkü Korkmaz², Elif Gülsüm Ümit¹, Gülay Durmuş Altun², Ahmet Muzaffer Demir¹

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı

Giriş: Klonal plazma hücre hastalığı olan Multipl Miyelom (MM) hematolojik kanserler arasında 2. sıklıkta olup, hastaların büyük çoğunluğu 60 yaş üzerinde ve ortalama yaş 66 yaşdır. Yaşlanan popülasyonun bir kanseri olan MM hastalarında komorbiditelerin, fizyolojik rezervlerin durumu, fiziksel, sosyal ve psikolojik açıdan hastanın performansının değerlendirilmesi standart bakımın bir parçası olmalıdır.

Sarkopeni, yaşa bağlı kas miktarı ve kalitenin kaybı olarak tanımlanabilir. Daha önce, MM hastalarında kasların hem miktarını hem de kalitesini değerlendirmek için, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve F-18 FDG Pozisyon Emisyon Tomografisi (PET) / BT'nin metabolik kompartmanını kullanarak sarkopeni varlığını araştırmıştık. Bu çalışmamızda MM hastalarında sarkopeninin gerçekten oldukça sık olduğunu, otonom nöropati ve düşme dahil hastalık sonuçlarıyla ilişkili olduğunu gözlemledik (1). Bu bakış açısı doğrultusunda, uygun bir tedavi olarak görülebilecek olan, otolog kök hücre nakli (OKHN)'nin bu hastalarda sarkopeni oluşmasına ve var olan sarkopeniye etkisinin araştırmayı hedefledik.

Yöntemler: Çalışma kurgusu ve veri toplanması: Daha öncesinde Trakya Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalında 3-4 kurs birinci basamak tedavi (Bortezomib-Siklofosfamid and Deksa-metasone, CyBorD) almış ve OKHN için uygun olan 45 MM hastası çalışmaya dahil edildi. Remisyon statüsünü belirlemek için OKHN öncesinde ve 120 gün sonrasında çekilen F-18 FDG PET görüntülemelerini inceledik. OKHN açısından uygun olmayan ve veya başka sıra- kurtarma tedavileri alan hastalar hariç tutuldu. Dosyalarından

hastaların yaş, cinsiyet, komorbiditeleri, evrelemeleri ve risk kategorileri gibi demografik özellikler incelenerek kaydedildi.

Görüntülemelerin değerlendirilmesi: PET / CT görüntüleri, hastaların klinik seyrinden habersiz olan, ortak yazar UC (PET / CT taramasında beş yıldan fazla deneyimli ve kurul sertifikalı nükleer tıp doktoru) tarafından geriye dönük olarak değerlendirildi. Her hastada, OKHN öncesi ve sonrasındaki PET/CT görüntülerinde, L3 vertebra seviyesindeki psoas kası üzerindeki volumetrik alan hesaplandı. Eksenel, sagittal ve koronal düzlemde ekstra kas dokusunu önlemek için görsel kontrol yapıldı. BT görüntüsünden, dokuların Hounsfield biriminden (HU) ve aynı kesitten PET görüntüsünden metabolik hacim (MV) ve total lezyon glikolizi (TLG) hesaplandı. Hasta duruşundan ve kişisel kas kullanım alışkanlıklarından kaynaklanabilecek hataları önlemek için hem sağ hem de sol kas gruplarından ölçümler yapılarak aritmetik ortalama değerleri kaydedildi.

İstatistiksel Yöntemler: Tüm veriler SPSS sürüm 20 ile analiz edildi. Parametrelerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Hastaların özelliklerini değerlendirmek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Yaş grupları, cinsiyet, tedavi öncesi ve sonrası kas ölçümlerindeki değişiklikleri değerlendirmek için T testi ve Anova analizi kullanıldı. Çalışma grubunun gücünü belirlemek için post-hoc analiz yapıldı.

Sonuçlar: Hastaların ortalama yaşı 57'di (28-73 yaş). Hastaların %55,6'sı 60 yaş altında idi ve 16 hasta kadındı. %20'sinde genetik olarak kötü risk faktörü varken, %60'ı ISS III olarak değerlendirildi. Tanı anında %86,7'sinde litik lezyon vardı. 45 hastanın 41'i OKHN hazırlık aşamasında 200 mg melfelan 4 hasta 140 mg melfelan aldığı görüldü. Hastaların genel bilgileri Tablo -1'de ayrıntılı verildi (Tablo -1).

Hastaların yaşa göre kas bileşenleri değerlendirildiğinde 60 yaş altı ve üzeri hastalarda Lomber BT'de HU, total lezyon glikolizi ve metabolik volümün kendi yaş grubuna göre sarkopeni açısından anlamlı olduğunu gördük. Bu anlamlı değişiklik femoral kaslarda saptanmadı (Tablo -2). Hastalarda yine Lomber alanda, HU ve total lezyon glikolizi ölçekleri kullanıldığında, OKHN sonrasında anlamlı derecede Sarkopeninin arttığını gözlemledik (Tablo -3).

Anahtar kelimeler: Sarkopeni Multiple Miyelom

Kaynaklar

Umit EG et al Evaluation of Sarcopenia with F-18 FDG PET/CT and relation with disease outcomes in patients with multiple myeloma. European Journal of Cancer Care Aug 2020 doi: 10.1111/ecc.13318

Tablo 1. Genel Özellikler		
		Hasta sayısı (%)
Yaş (ortalama, yıl)		57 (SD 8,9) (28-73 yaş)
Yaş Grubu	<60	25 (% 55,6)
	60-70	19 (% 42,2)
	70-80	1 (% 2,2)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)		16/29
Hastalık tipi	IgG	32 (%71,1)
	IgA	11 (%24,4)
	Hafif zincir	2 (%4,4)
Genetik Kategori	Standart	36 (%80)
	Kötü	9 (%20)
Litik kemik lezyonları		39 (%86,7)
ISS Evre	I	6 (%13,3)
	II	12 (%26,7)
	III	27 (%60)
Melfalan dozu (140 mg/200 mg)		4/41

Tablo 2. Yaş Grupları ve Kas Bileşenlerinin Değerlendirilmesi						
	Lomber BT	Lomber MTV	Lomber TLG	Femoral BT	Femoral MTV	Femoral TLG
<60 yaş	4,78 (SD 4,02) p=0,000	562,48 (SD 1286,67) p=0,039	1149,68 (SD 607,18) p=0,000	0,92 p=0,613	-385,64 p=0,101	-243,63 (p=0,121)
>60 yaş	4,73 (SD 3,92) p=0,000	-181,42 (p=0,063)	334,34 (SD 35,19) p=0,001	-0,68 (p=0,567)	231,94 (p=0,292)	404,05 (p=0,168)

Tablo 3. Ototolog Kök Hücre Nakli Sürecinin Kas Kütle ve Metabolizmasına Etkileri			
BT temelli (HU)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
Lomber	85,68 (SD 9,86)	80,86 (SD 10,33)	0,000
Femoral	94,37 (SD 9,65)	94,31 (SD 10,64)	0,953
Metabolik volüm (mm3)			
Lomber	5289,66 (SD 1405,13)	5053,77 (SD 1392,62)	0,139
Femoral	3811,28 (SD1737,5)	3944,93 (SD 1677,99)	0,409
Total Lezyon Glikolizi			
Lomber	4656,68 (SD 2164,84)	3872,00 (SD 1887,12)	0,000
Femoral	3257,00 (SD 1779,58)	3251,22 (SD 1625,51)	0,970

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-26

Referans Numarası: 74

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUK HASTALARDA ORAL MUKOZİT SIKLIĞI VE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Suar Çakı Kılıç¹, Funda Tekkeşin¹, Buşra Kara Yiğit¹, Ezgi Bektaş¹, Begüm Şirin Koç¹, Ülkü Miray Yıldırım¹, Bahriye Akkaya¹

¹Sbü Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kıt Ünitesi

Giriş: Oral mukozit (OM), kanser tedavisinin yaygın bir toksisitesidir. Bu komplikasyon kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) ve hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik bulgular hafif ağrı ve eritemden ağırlı şiddetli ülserasyonlara kadar değişmektedir. HKHN yapılan hastalarda OM sık görülmekte olup gelişiminde rol oynayan birçok faktör bulunmaktadır. Şiddetli OM yeme, yutma ve konuşma güçlüklerine neden olarak hastanın günlük işlevlerini ve yaşam kalitesini bozmaktadır.

Materyal Metod: Hastanemiz çocuk kemik iliği nakil ünitesinde Mart 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında 29 hastaya 30 HKHN yapılmıştır. Bu hastaların tanıları, hazırlık rejimleri, risk faktörleri, klinik ve laboratuvar özellikleri, beslenme durumları, mukozit derecesi, profilaktik ve tedavi edici ilaçlar, mukozit ağırlığı ve düzelme zamanı arasındaki ilişki retrospektif olarak incelenmiştir. Mukozit derecelendirmesi NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) kriterlerine göre klinik ve fonksiyonel olarak yapılmıştır.

Bulgular: Hastalarımızın 15'i erkek, 14'ü kız, yaşları 8ay-210 ay (median:58 ay) arasındadır. Allojeneik nakil sayısı 27, otolog nakil sayısı ise 3'dür. HKHN öncesinde 22 hasta malign olmayan, 8 hasta malign nedenlerle tedavi edilmiştir. Hazırlık rejimi 23 hastaya myeloablatif (MA), 5 hastaya nonmyeloablatif (NMA) olarak düzenlenmiş, SCID (T-, B-, NK+) tanı 2 hastaya kemoterapi verilmemiştir. Nakil öncesi tüm hastalara diş hekimi muayenesi, 4 hastaya diş çekimi yapılmıştır. Kliniğimizde tüm hastalara rutin ağız bakımı olarak %0,9 NaCl + %8,4 NaHCO₃ (5 ml+5 ml) 4x1, benzydamin gargara 4x1, nistatin oral solüsyon 4x1 uygulanmıştır. Sakız çiğneyebilen hastalara şekersiz sakız çiğnemeleri söylenmiş, trombosit değerleri uygun olan hastaların dişlerini fırçalamalarına izin verilmiştir. Hastaların 5'ine kalsiyum ve fosfat içeren ağız bakım solüsyonu verilmiştir. Mukozit sırasında tüm hastalara novocain-gliserin solüsyonu, evre 3-4 mukozit olgularında tramadol ve transdermal fentanil uygulanmıştır. Hastaların nötropeni süreleri, mukozit derecesi, düzelme süreleri tabloda belirtilmiştir. (Tablo 1, tablo 2) Mukozit sırasında 15 hastada ateş yüksekliği olup 1 hastada kan kültüründe staph. Hominis üremiştir. Bu dönemde 14 hastada 3. Kuşak sefalosporin ve glikopeptid birlikte kullanılmış diğer hastalara monoterapi verilmiştir. Tüm hastalara nakil öncesi antifungal profilaksi başlanmış olup 9 hastada mukozit sürecinde amfoterisin B, kaspofungin ve voriconazol tedavisine geçilmiştir. Fanconi AA, konjenital nötropeni ve beta talasemi tanısıyla nakil yapılan hastalarda ağır mukozit görülmüştür. Fonksiyonel ağır mukoziti olan 3 hasta nazogastrik sonda ile beslenmiştir. Mukozit nedeniyle 3 hastada 1-3 kg, 8 hastada 500 gr-1 kg arasında ağırlık kaybı saptanmıştır.

Tartışma ve Sonuç: HKHN yapılan hastalarda mukozit profilaksisi ve tedavisi hastaların hayat kalitesinin artırılması ve enfeksiyonların önlenmesinde çok önemlidir. MA hazırlık rejimi verilen hastalarda mukozit sıklığı ve derecesi artmaktadır. Çalışmamızda bu hastalarda mukozit derecesi yüksek ve iyileşme süresi uzun bulunmuştur. Klinik mukozit puanı düşük

olan bazı olgularda fonksiyonel mukozit puanı yüksek bulunmuştur. Bu hastalarda ağız bakımının düzenli yapılması çok önemlidir. Ağız bakımında kullanılan ilaçların ağız florasını minimal etkileyen ilaçlar olması mukozit iyileşmesini kolaylaştırmaktadır. Mukozitlerin iyileşmesinde en önemli faktörlerden biri hastanın nötroopeniden çıkmasıdır. Çalışmamızda da nötroopeniden çıkan hastaların hızlı iyileşme sürecine girdiği görülmüştür. Hastaların oral beslenmesinin sürdürülmesi ve bu dönemde paraneural nutrisyona devam edilmesi önemlidir. Eşlik eden enfeksiyon profilaksi ve tedavileri prognozda önemli rol oynamaktadır.

Sonuç olarak; ağız florasını bozmadan yapılan ağız bakımı uygulamaları, antifungal profilaksi ve beslenmenin düzenlenmesi mukozit önlenmesinde en önemli faktörlerdir.

Anahtar kelimeler: mukozit, kök hücre nakli

Kaynaklar

1. Lalla RV, Bowen J, Barasch A et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer 2014 May 15;120(10):1453-61.
2. Çakmak S, Nural N. Kemoterapi ve Radyoterapi Alan Hastalarda Oral Mukozit: Bir Gözden Geçirme. DEUHFED 2020, 13 (3), 185-194

Tablo 1. Nötropeni süresi ve engraftman zamanı

Gün	Nötropeni başlangıcı	Ağır nötropeni	Nötropeni devam Süresi	Nötrofil engraftmanı	Trombosit Engraftmanı
En erken- en geç	-11/+5	-9/+7	28/7	+10/+20	+10/+30
Median	-3	-1	18	+12	+17

Tablo 2. Mukozit şiddeti ve düzelme süresi

Mukozit şiddeti (klinik) Evre /n	Mukozit şiddeti (fonksiyonel) Evre /n	Mukozit düzelme süresi
Evre 1: 7 Evre 2: 4 Evre 3: 7 Evre 4: 0	Evre 1: 4 Evre 2: 4 Evre 3: 12 Evre 4: 1	Max: 25 gün Min: 6 gün Median: 12

■ Kronik Lösemi ve Diğer Miyeloproliferatif Bozukluklar

SS-27

Referans Numarası: 76

JUVENİL MYELOMONOSİTİK LÖSEMİDE ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ DENEYİMİMİZ

Canan Albayrak¹, Davut Albayrak²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

²Samsun Medicalpark Hastanesi

Juvenil myelomonositik lösemi (JMML) erken çocukluk çağında nadiren görülen klonal myeloproliferatif bir hastalıktır. Beyaz küre ve monosit yüksekliği, hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni, hemoglobin F yüksekliği ile seyrederek, yılda 1,2 milyonda bir görülür. Allogeneik kök hücre nakli kesin tedavi yöntemidir.

İki merkezde JMML tanısı koyduğumuz on hasta oldu. Mutasyon sonuçları; beş hastada NRAS mutasyonu, iki hastada PTPN-11 mutasyonu, bir hastada KRAS mutasyonu, bir hastada nörofibromatosis tip 1, bir hastada da Noonan sendromu fenotipi olup mutasyon tespit edilemedi. Bunlardan üçüne henüz nakil yapılmadı. Bir hastaya dış merkezde geç dönemde nakil planlandı, ancak yapılamadan kaybedildi. Diğer altı hastaya ünitemizde kök hücre nakli yapıldı. Sonuçlar değerlendirildi.

Hastaların başvuru şikayeti ateş, döküntü ve huzursuzluk idi. Ortanca başvuru yaşı 24 ay (3-50 ay), başvuru ile tanı arasındaki süre ortalanca bir ay (10 gün-17 ay) idi. Tanıda ortalanca beyaz küre sayısı 35 000/mm³(6110-17920), monosit sayısı 4200/mm³(1860-6000), trombosit sayısı 110 000/mm³(65000-350 000), hemoglobin düzeyi 9 g/dl, ortalanca hemoglobin F düzeyi %24 (3.2-33.1) Tanıdan kök hücre nakline kadar geçen süre ortalanca sekiz ay (2-10 ay) idi. Altı hastanın beşine bir kez, birine iki kez, toplamda yedi kez kök hücre nakli yapıldı.

Nakillerin üçünde HLA tam uygun kardeş verici, dördünde ise akraba dışı verici kullanıldı. Hepsinde periferik kök hücre kaynağı kullanıldı. Hastalara hazırlık rejimi olarak Busulfan (0,8 mg/kg/doz, toplam 16 doz, dört günde), melfalan (140 mg/m² bir gün) ve siklofosfamid (120 mg/kg) içeren myeloablative protokol kullanıldı.

Nakil sonrası hepsinde nötrofil ve trombosit engraftmanı elde edildi. Kimerizm takibinde dört hastada tam kimerizm elde edildi, klinik ve hematolojik düzelme görüldü. Bir hastada azalan kimerizm ile %30 kimerizm de kaldı, klinik ve hematolojik remisyon elde edildi, tekrar nakil planlanmadı. Bir hastada birinci ay kimerizmi çok düşüktü, sekiz ay sonra ikinci nakil yapıldı. Birinci ve ikinci ay kimerizmi tam olarak elde edildi. Sonrasında relaps ile altıncı ayda kaybedildi. Nakil sonrası ortalanca takip süresi 50 aydır (20 ay- 100 ay). Kaybedilen bir hastamız dışındaki diğer hastalarımız hastalısız yaşıyor, hastalarımızın %83'ü bir nakil ile remisyon, bunlardan sadece birinde düşük kimerizm mevcut, ancak klinik ve hematolojik olarak remisyonunda izlenmektedir.

JMML çocukluk çağında görülen nadir bir kronik lösemi tipidir. Erken tanı konularak mutasyon çalışması yapıp belirli mutasyonu taşıyan hastaların allogeneik kök hücre nakli için hızla hazırlanması gereklidir. Nakil erken dönemde planlanır ve yapılırsa kür şansı yüksektir. Nakil sonrası relapslar %50 civarında görülebilir. İkinci nakil erken dönemde planlanmalıdır. JMML hastalarımızın erken tanı alması ve erken nakil planlanması sonuçları olumlu etkilemiştir.

Anahtar kelimeler: Juvenil myelomonositik lösemi, allogeneik kök hücre nakli

Kaynaklar

- 1.Charlotte M. Niemeyer. JMML genomics and decisions. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018 Nov 30; 2018(1): 307-312.
- 2.Caye A, Rouault-Pierre K, Strullu M, et al. Despite mutation acquisition in hematopoietic stem cells, JMML-propagating cells are not always restricted to this compartment [published correction appears in Leukemia. 2020 Jan 31;]. Leukemia. 2020;34(6):1658-1668. doi:10.1038/s41375-019-0662-y

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-28

Referans Numarası: 79

ALLOJENİK HKHN YAPILAN ÇOCUK HASTALARDA VİTAMİN A DÜZEYİNİN OKÜLER GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINA ETKİSİ

Funda Bostancı¹, İkbâl Ok Bozkaya¹, Serkan Özmen¹, Namık Yaşar Özbek¹

¹Ankara Şehir Hastanesi

Giriş: Graft versus host hastalığı (GVHH), allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası morbidite ve mortalitenin sık görülen bir nedenidir (1). Graft-versus-host hastalığının göz tutulumu ise uzun dönemdeki morbiditenin yaygın nedenlerinden biridir ve hastaların %80'inde görülebilir.

Vitamin A yağda çözünmeyen bir vitamindir ve oküler yüzeydeki epitel hücrelerinde RNA ve glikoprotein sentezinde gereklidir. Literatürde erişkin hastalarda vitamin A eksikliğinin oküler GVHH açısından bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olup pediatrik hastalarda yapılmış bir çalışma yoktur. Çalışmamızda allojenik HKHN yapılan pediatrik hastalarda vitamin A seviyeleri ile oküler GVHH arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

Materyal-Metot: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde Mart 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında allojenik HKHN sonrası poliklinik kontrolüne gelen 5-18 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, primer hastalığı, nakil tarihi, HLA uyumu, verilen CD 34+ hücre sayısı, kök hücre kaynağı, donöre G-CSF uygulanıp uygulanmadığı, hazırlık rejimi, GVHH profilaksisi, GVHH açısından organ tutulumları kaydedildi. Hastaların vitamin A düzeyleri nakil sonrası poliklinik kontrolünde bakıldı. Hasta ebeveynleri tarafından oküler yüzey hastalık endeksi (OSDI) anketi dolduruldu. Göz hastalıkları bölümünde deneyimli bir uzman tarafından hastalara Schirmer testi yapıldı ve gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) bakıldı.

Sonuçlar: Çalışmaya allojenik HKHN yapılan ve ebeveyn onayları alınan 78 pediatrik hasta dahil edilmiştir. Hastaların 46'sında GVHH gelişmiş olup, GVHH gelişmeyen 22 hasta nakil kontrol grubu olarak alınmıştır. Hastaların 28'inde akut GVHH, 35'inde kronik GVHH gelişimi gözlemlendi. Akut GVHH gelişen 28 hastanın 17'sinde GVHH kronikleşti. Oküler GVHH ise 9 hastamızda gelişti. Hastalarımızın OSDİ skorları değerlendirildiğinde skoru 15'in üzerinde olan 10 hastamız (%12,8) mevcuttu. Bu hastaların sadece 4'ünde Schirmer testi puanı <10 saptandı. Floresan göz kırma zamanı Schirmer testi düşük saptanan 10 hastanın 4'ünde <9 olarak saptandı (Tablo 1). Hastalarımızın vitamin A düzeyi ortalama $450 \pm 185 \mu\text{g/L}$ (min-maks: 76-1231 $\mu\text{g/L}$) olup, 19 hastamızda (%24,3) vitamin A düzeyi düşük (< 316 $\mu\text{g/L}$) saptandı. Vitamin A düzeyi düşük olan hastalarımızın 2'sinde OSDİ skoru 15'in üzerinde, 1 hastamızda Schirmer ve GKZ düşük saptandı. Bu hastamız, GVHH olup vitamin A düzeyi 191 olarak saptandı. Oküler GVHH olan 9 hastanın ortalama vitamin A düzeyi $429 \pm 163 \mu\text{g/L}$ (min-maks: 197-654 $\mu\text{g/L}$) iken, oküler GVHH olmayan 69 hastanın ortalama vitamin A düzeyi $453 \pm 188 \mu\text{g/L}$ (min-maks: 76-1231 $\mu\text{g/L}$) idi (Tablo 2). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Graft versus host hastalığı gelişen 46 hastanın ortalama vitamin A düzeyi $467 \pm 194 \mu\text{g/L}$ (min-maks: 197-1231 $\mu\text{g/L}$) iken GVHH gelişmeyen 22 hastanın ortalama vitamin A düzeyi $429 \pm 173 \mu\text{g/L}$ (min-maks: 76-728 $\mu\text{g/L}$) idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma: Allojenik HKHN yapılan hastaların %40-60'ında oküler semptomlar gözlenebilmektedir (2). Oküler GVHH' da primer tutulan organlar konjonktiva ve lakrimal glandlardır ve major klinik bulgu göz kuruluğudur. Vitamin A eksikliği ile oküler GVHH gelişimi arasında ilişki literatürde bildirilmiştir (3). Çalışmamızda nakil sonrasında erken dönemde bakılan vitamin A düzeyi düşüklüğü ile oküler GVHH gelişimi arasındaki ilişkiyi bakılmış olup oküler GVHH gelişen hastalarda vitamin A düzeyi gelişmeyenlere göre düşük bulunmasına rağmen istatistiksel fark saptanmamıştır. Pediatrik hastalarda vitamin A eksikliği ile oküler GVHH gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: okülerGVHH, vitamin A

Kaynaklar

1. Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, Eberwein P, Reinhard T, Bertz H, et al. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: Report from the German-Austrian-Swiss consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. Cornea [Internet]. 2012;31(3):299–310.
2. Anderson NG, Regillo C. Ocular manifestations of graft versus host disease. Curr Opin Ophthalmol. 2004;15:503-7.
3. Tong J, Hu R, Zhao Y, Xu Y, Zhao X, Jin X. Serum vitamin A levels may affect the severity of ocular graft-versus-host disease. Front Med. 2017;4(JUN).

Tablo 1. Göz muayenesi değerlendirilmesi

		n %
OSDI	<15	10(12,8)
Schirmer testi sağ göz	<5	1(1,3)
	5-10	3(3,8)
Schirmer Testi sol göz	<5	0
	5-10	4(5,1)
Floresan GKZ sağ göz	<5	2(2,6)
	5-6	1(1,3)
	7-9	2(2,6)
Floresan GKZ sol göz	<5	1(1,3)
	5-6	2(2,6)
	7-9	1(1,3)

Tablo 2. Oküler GVHH ile Vitamin A düzeyi arasındaki ilişki

		N	Vitamin A düzeyi (Ortalama $\pm$ SD)
Oküler GVHH	VAR	9	$429 \pm 163 \mu\text{g/Lt}$
	YOK	69	$453 \pm 188 \mu\text{g/Lt}$
GVHH	VAR	46	$467 \pm 194 \mu\text{g/Lt}$
	YOK	22	$429 \pm 173 \mu\text{g/Lt}$
	TOPLAM	78	$450 \pm 185 \mu\text{g/Lt}$

Pediatrik Konular

SS-29

Referans Numarası: 82

ÇOCUK KEMİK İLİĞİ NAKLİ MERKEZİMİZDE KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MÜLTECİ VE YABANCI UYRUKLU HASTALARIN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dilek Gürlek Gökçebay¹, İkbâl Ok Bozkaya¹, Özlem Arman Bilir¹, Melek Işık¹, Mehtap Kanbur¹, Tekin Aksu¹, Namık Yaşar Özbek¹

¹Sbü Ankara Şehir Hastanesi Pediatrik Kit Ünitesi

Giriş: Türkiye, Ortadoğu ve Afrika ülkelerinden gelen mülteciler için başlıca varış ve geçiş ülkesidir. Suriye iç savaşının başlangıcından bu yana 3,5 milyondan fazla Suriyeli Türkiye'de geçici koruma statüsü altında bulunmakta ve bu kişilerin barınma, eğitim ve sağlık hizmetlerine erişimleri sağlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hastanemiz çocuk kemik iliği nakli ünitesinde, masrafları ülkemiz tarafından karşılanarak kök hücre nakli (KHN) yapılmış olan çocuk hastaların klinik açıdan değerlendirilmesidir.

Yöntem: Hastanemizde 2010-2021 yılları arasında KHN yapılmış yabancı uyruklu hastalar geriye dönük olarak incelendi.

Sonuçlar: Çalışmamızda ortalama yaşı $8,5 \pm 5,2$ yıl olan 65 hastaya yapılan toplam 70 KHN (relaps nedeniyle 1 hastaya 2 defa nakil, greft yetmezliği nedeniyle 3 hastaya 2, 1 hastaya 3 defa nakil) analiz edildi. Bunlardan 43 hasta Suriye'den gelen mülteci hastalar olup, diğerleri ikili anlaşmayla gelip masrafları ülkemizce karşılanan hastalardı [22 hasta; Afganistan 6, Yemen 2, Somali (1), Rusya (2), Arnavutluk (5), Azerbaycan (1), Filistin (1), Irak (1), İran (1), Kırgızistan (1), Moğolistan (1), Özbekistan'dan (1) gelmişti. 35 hastaya malignite (15 ALL, 7 AML, 2 bifenotipik lösemi, 3 JMML, 3 nöroblastom, 3 Hodgkin lenfoma, 2 nonHodgkin lenfoma) nedeniyle nakil yapılmış olup bunların 12'si relaps hastalık idi. 20 hasta malign olmayan hastalıklarla (9 talasemi, 12 konjenital ve edinilmiş kemik iliği yetmezlikleri) ve 9 hasta immün yetmezlik (4 sık değişken immün yetmezlik, 2 ağır kombin immün yetmezlik, 2 kronik granülatöz hastalık, 1 lökosit adezyon defekti) nedeniyle KHN olmuştu. Vericiler 44 hastada akraba (33 kardeş, 6 anne, 4 baba, 1 amca), 13 hastada ise TÜRKÖK aracılığı ile bulunan akraba dışı kişilerdi. Medyan 2 yıl izlem süresince 15 hasta (%25) kaybedildi, 11 hastanın ise kronik GVHH ile izlemine devam edilmektedir.

Tartışma: 2011 yılında başlayan Suriye savaşından sonra çok sayıda mülteci güney sınırından ülkemize giriş yapmış ve bunu Irak ve Afganistan'dan gelen göçmenler izlemiştir. Türkiye'de yaşayan Suriyeli nüfusunun çoğu 10-18 ve 25-34 yaşları arasındadır. Bu kişiler doğurganlık çağında olup özellikle akraba evliliği nedeniyle konjenital anemi ve immün yetmezlikler sıklıkla görülmektedir. Malign hastalıklar ise daha önce Kebudi ve ark. bildirdiği üzere Türk çocuklarına benzer sıklıkta görülmekte olup yaşam oranları da benzerdir. Ülkemiz ayrıca KHN imkanı olmayan ülkelerin hastalarına da bu olanağı sağlamaktadır. Sağlık personeli ve aileler bu süreçte uzun süreli hospitalizasyon, hijyen, tedaviye uyum, dil engelleri gibi sorunlarla karşı karşıya kalmışlardır.

Anahtar kelimeler: kök hücre nakli, çocuk, mülteci

Kaynaklar

- 1-Kebudi R, et al. Refugee children with cancer in Turkey. Lancet Oncol. 2016 Jul;17(7):865-867.
- 2- Assi R, et al. Health needs and access to health care: the case of Syrian refugees in Turkey. Public Health. 2019 Jul;172:146-152.

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

	n	%
Hasta Sayısı	65	100
Yaş (yıl, ortalanca ± SD)	8,5±5,2	
Nakil Sayısı	70	100
Cinsiyet (Kız/Erkek)	20/45	31/69
Geldiği ülke		
Suriye	43	66
Diğer	22	44
Sosyal güvence		
Mülteci	43	66
İkili Anlaşma	22	44

Tablo 2. Hastaların klinik özellikleri

	n	%
Tanı Malign	35	53
-Relaps	12	18
-Remisyon	23	35
Non-malign	21	33
İmmün yetmezlik	9	14
Nakil tipi Uyumlu Akra (Kardeş, anne, baba, amca)	39	60
Uyumlu Akra Dışı	13	20
Otolog	8	12
Haploidantik	5	8
Kök hücre kaynağı		
Kemik iliği/Periferik kan	34/31	52/48
Hazırlık rejimi		
Myeloablative/Nonmyeloablative	55/10	85/15
Verilen CD34+ hücre sayısı (106/kg, aralık)	2,7 (0,6-12,7)	
Verilen çekirdekli hücre sayısı (108/kg, aralık)	6,1 (1,2-14)	
Nötrofil engraftmanı (median gün, aralık)	13,5 (10-23)	
Platelet engraftmanı (median gün, aralık)	18 (12-55)	
aGVHD	10	15
kgVHD	11	17
Takip süresi (median yıl, aralık)	2,04 (0,6-9,8)	
Son durum: Yaşayan/Eksitus	50/15	75/25
2010-2021 yıllarında ünitemizde yapılan toplam KHN sayısı	421	100
Nakil nedeni: Malign/Nonmalign/İmmünyetmezlik	247/132/42	59/31/10
Son durum: Yaşayan/Eksitus	319/102	76/24

Notlar: Bu çalışma mülteci ve yabancı uyruklu hastaların KHN sorunlarını ortaya koyması bakımından ilgi çekicidir.

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

SS-30

Referans Numarası: 84

TALASEMİLİ HASTALARDA NAKİL SONRASI GENEL, TALASEMİSİZ, TALASEMİ-GVHD OLMASIZIN YAŞAM ORANLARI VE BU ORANLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER, TÜRKİYE SONUÇLARI

Akif Yesilipek¹, Tphd Pediatrik Kök Hücre Nakil Grubu Üyeleri Adına.¹

¹Tphd Pediatrik Kök Hücre Nakli Alt Grubu

Talasemi majörlü (TM) hastalarda allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN)'nin amacı, hastalığın doğal seyri boyunca gelişebilecek geri dönüşü olmayan organ hasarını önlemektir. Birçok yayında HKHN uygulanan talasemi hastalarında, yüksek genel ve talasemisiz sağkalım oranları bildirilmiştir. Malign olmayan bir hastalık olması nedeniyle son yıllarda GVHD'siz sağkalım da anlam kazanmıştır.

Bu yazıda, Türk Pediatrik Kök Hücre Transplantasyon Grubu adına beta talasemi hastalarında HKHN sonuçlarının ulusal verilerini sunmak amaçlanmıştır.

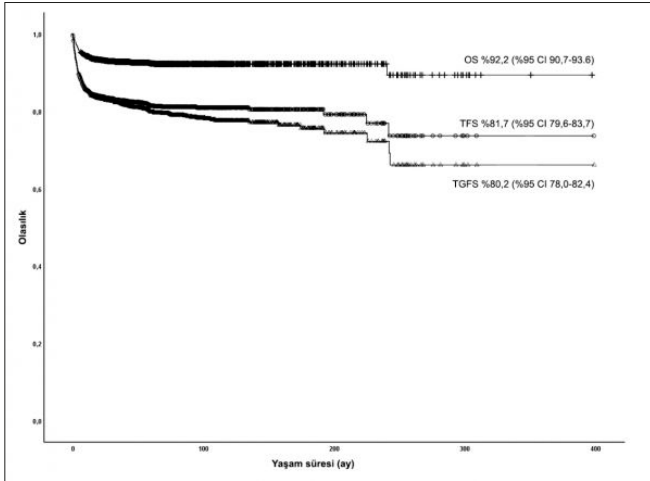
Hastalar ve Yöntem: Ocak 1991'den Aralık 2019'a kadar, 26 pediatrik nakil merkezinde HKHN uygulanan 1490 TM hastası çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya sadece ilk nakil sonuçları alındı. Tüm hastalar transfüzyona bağımlıydı. Klinik veriler çalışmaya katılan tüm merkezlerden bir SPSS veri formu ile geriye dönük olarak toplandı.

Sonuçlar: Hastaların nakil öncesi ve nakil ile ilgili özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Hastaların medyan izlem süresi 66 aydı (6- 397 ay aralığında). HSCT sırasındaki hastaların yaşı 1-29 yaş arasında, median 7 yaş olarak bulundu. Beş yıllık yaşam analizleri için tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 2'de görülmektedir. Tüm olgular değerlendirildiğinde genel yaşam (OS) %92,2, talasemisiz yaşam (TFS) %81,7, talasemi-GVHD olmaksızın yaşam (TGFS) %80,2 bulundu. Tek değişken analizinde 2010 yılından sonra nakil yapılan hastalarda OS, TFS, TGFS oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Nakil yaşı <7 yıl olan ve 100'den fazla nakil yapılan bir merkezde nakil olan hastalarda TF ve TGFS oranları daha iyiydi. Donör tipine göre bakıldığında ise kardeş dışı akraba vericiden yapılan nakillerde (MRD) her 3 yaşam oranları da düşük bulundu. Kardeş (MSD) ve akraba dışı verici (MUD) karşılaştırıldığında ise OS ve TGFS farklı bulunmadı ancak MUD vericilerden yapılan nakillerde TFS anlamlı olarak daha yüksekti. cGVHD varlığında OS daha düşük olmasına rağmen TFS'in etkilenmediği görüldü. Kardeş vericilerde kemik iliği kullanımı yaşam sonuçlarını olumlu etkiliyordu. Tüm nakiller değerlendirildiğinde ise kök hücre kaynağının OS ve TGFS üzerine etkili olduğu TFS'i ise etkilemediği görülmüyordu. Akraba dışı nakillerde 9/10 vericiler ile 10/10 vericiler karşılaştırıldığında 9/10 uyumlu vericilerden yapılan nakillerde TFS ve TGFS anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Çoklu analiz sonuçlarında ise, cGVHD varlığı, MRD ve periferik kan kullanımı ile 100'den az nakil deneyiminin OS'i etkilemediği ancak TFS ve TGFS oranlarını olumsuz etkilediği, 2010 yılından sonra yapılan nakillerde ve 7 yaşından küçük olgularda ise OS, TFS ve TGFS değerlerinin anlamlı olarak daha iyi olduğu görüldü (Tablo 3).

Tartışma: Çalışmamız yüksek olgu katılımı ile ülke sonuçlarımızı göstermesi yönünden önemlidir. Günümüzde HKHN sonuçlarının değerlendirilmesinde talasemisiz yaşam kriteri olmamakta aynı zamanda yaşam kalitesini belirleyen cGVHD'siz yaşam ve bunu etkileyen faktörlerin de göz önünde tutulması önem kazanmaktadır. Çalışma sonuçlarımızın bu konuya ışık tutacağına ve talasemi majör hastalarımızın HKHN sonrası yaşam kalitesinin artırılmasına önemli katkılarda bulunacağına inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Talasemi major, Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Türkiye Resimler :



Şekil 1. Yaşam eğrileri

Tablo 1. Hastaların Klinik Özellikleri

Hasta sayısı	1490
Erkek/Kız	791/699
Medyan yaş	7 yıl (1-29 yıl)
Medyan izlem	66 ay (6-397 ay)
Transplant zamanı	
2010 öncesi	255
2010 sonrası	1235
Merkez deneyimi	
<100 hasta	599
>100 hasta	891
Kök hücre kaynağı	
Kemik iliği	971
Periferik kan	383
Kemik iliği + Kordon kanı	118
Bilinmeyen	18
Donör tipi	
Kardeş	1034
Akraba	200
Akraba dışı	256
Akraba dışı verici HLA uyumu	
9/10	45
10/10	211
cGVHD	
Var	133
Yok	1357

Tablo 2. 2.5 yıllık yaşam analizleri için tek değişkenli analiz

	n	OS	p	TF	p	TGFS	p
Tüm hastalar	1490	%92,2 (%95 CI 90,7-93,6)		%81,7 (%95 CI 79,6-83,7)		%80,2 (%95 CI 78,0-82,4)	
<7 yaş	776	%93,6 (%95 CI 91,8-95,3)	0,06	%83,7 (%95 CI 80,9-86,4)	0,02	%82,5 (%95 CI 79,6-85,3)	0,01
>7 yaş	714	%90,6 (%95 CI 88,4-92,9)		%79,5 (%95 CI 76,4-82,5)		%77,7 (%95 CI 74,6-81,0)	
Erkek	791	%91,7 (%95 CI 89,7-93,7)	0,44	%80,4 (%95 CI 77,5-83,2)	0,12	%79,4 (%95 CI 76,5-82,4)	0,40
Kız	699	%92,8 (%95 CI 90,8-94,8)		%83,1 (%95 CI 80,2-86,0)		%81,1 (%95 CI 78,1-84,2)	
MSD	1034	%92,7 (%95 CI 91,0-94,3)		%81,6 (%95 CI 79,2-84,0)		%81,1 (%95 CI 78,7-83,6)	
MRD	200	%88,2 (%95 CI 83,5-92,9)	0,08	%74,8 (%95 CI 68,6-81,0)	<0,01	%73,0 (%95 CI 66,5-79,4)	<0,01
MUD	256	%94,0 (%95 CI 91,0-96,9)		%88,4 (%95 CI 84,4-92,4)		%82,5 (%95 CI 77,3-87,7)	
<2010	255	%87,1 (%95 CI 83,0-91,3)	<0,01	%71,4 (%95 CI 65,8-76,9)	<0,01	%71,4 (%95 CI 65,8-76,9)	<0,01
>2010	1235	%93,2 (%95 CI 91,8-94,7)		%83,9 (%95 CI 81,7-86,0)		%82,0 (%95 CI 79,7-84,3)	
<100 hasta	599	%91,1 (%95 CI 88,6-93,5)	0,26	%77,9 (%95 CI 74,3-81,4)	<0,01	%76,6 (%95 CI 73,0-80,2)	<0,01
>100 hasta	891	%92,9 (%95 CI 91,2-94,6)		%84,1 (%95 CI 81,7-86,6)		%82,4 (%95 CI 79,8-85,0)	
cGVHD yok	1357	%92,8 (%95 CI 91,4-94,2)		%81,2 (%95 CI 79,0-83,4)			
cGVHD var	133	%86,7 (%95 CI 80,5-93,0)	0,03	%86,0 (%95 CI 79,8-92,3)	0,11		
Kardeş							
KI	731	%93,8 (%95 CI 92,0-95,6)	<0,01	%82,1 (%95 CI 79,1-85,1)	0,02	%81,6 (%95 CI 78,6-84,6)	0,02
PK	169	%85,5 (%95 CI 80,1-90,9)		%73,2 (%95 CI 66,4-80,0)		%72,5 (%95 CI 65,5-79,5)	
Akraba dışı							
KI	125	%91,9 (%95 CI 86,9-96,9)	0,19	%83,7 (%95 CI 77,1-90,3)	0,03	%81,6 (%95 CI 74,4-88,8)	0,36
PK	131	%95,9 (%95 CI 92,3-99,5)		%92,9 (%95 CI 88,3-97,5)		%82,4 (%95 CI 74,0-90,8)	
Akraba dışı							
9/10	45	%87,7 (%95 CI 77,1-98,3)	0,09	%74,3 (%95 CI 60,7-87,9)	<0,01	%66,2 (%95 CI 49,8-82,6)	<0,01
10/10	211	%95,1 (%95 CI 92,1-98,1)		%91,3 (%95 CI 87,3-95,3)		%85,7 (%95 CI 80,3-91,1)	
Tüm hastalar							
KI	971	%93,0 (%95 CI 91,2-94,8)	0,02	%81,1 (%95 CI 78,3-83,7)	0,13	%80,1 (%95 CI 77,3-82,9)	0,02
KI+KK	118	%95,8 (%95 CI 92,0-99,6)		%89,0 (%95 CI 84,2-93,8)		%89,0 (%95 CI 83,2-94,8)	
PK	383	%88,9 (%95 CI 85,5-92,3)		%80,3 (%95 CI 76,1-84,5)		%77,0 (%95 CI 72,4-81,6)	

Tablo 3. Çok değişkenli analiz

	OS	p	TFS	p	TGFS	p
	HR (%95 CI)		HR (%95 CI)		HR (%95 CI)	
7 yaşa altına göre						
7 yaş üstünde	1,5 (1,0-2,2)	0,04	1,4 (1,1-1,7)	<0,01	1,4 (1,1-1,8)	<0,01
cGVHD olmamasına göre						
cGVHD	1,5 (0,9-2,6)	0,12	0,6 (0,4-1,0)	0,07	-	
MSD'e göre						
MRD	1,5 (0,9-2,6)	0,10	1,6 (1,1-2,2)	<0,01	1,8 (1,3-2,4)	<0,01
MUD	0,9 (0,5-1,7)	0,83	0,9 (0,6-1,3)	0,45	1,1 (0,7-1,5)	0,77
KI'e göre						
KI+KK	0,6 (0,2-1,5)	0,30	0,5 (0,3-0,9)	0,04	0,5 (0,3-0,9)	0,03
PK	1,3 (0,8-2,0)	0,27	0,9 (0,7-1,2)	0,49	1,0 (0,7-1,3)	0,88
2010 öncesi nakillere göre						
2010 sonrası nakiller	0,5 (0,3-0,8)	<0,01	0,5 (0,4-0,7)	<0,01	0,6 (0,5-0,8)	<0,01
100'den az nakillere göre						
100'den fazla nakil yapanlarda	0,7 (0,5-1,0)	0,12	0,7 (0,5-0,9)	<0,01	0,7 (0,6-0,9)	<0,01

■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-31

Referans Numarası: 85

COVID-19 PANDEMİSİ SIRASINDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Zeynep Tuğba Güven¹, Ali Ünal¹, Leylağül Kaynar¹¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri

Giriş ve Amaç: Yeni koronavirüs (COVID-19) salgını, günümüzün küresel sağlık krizi ve bu yüzyılda karşılaştığımız en büyük tehdittir. Türkiye, COVID-19 pandemisinden çok etkilenen ülkelerden biridir ve ülkede 18 Şubat itibarıyla 2.500.000'den fazla vaka, 27.000'den fazla ölüm bildirilmiştir. Kanser, COVID-19 enfeksiyonu için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Kemik iliği nakli için de miyeloablative hazırlama rejimleri ve immüno-supresif tedaviler nedeniyle ciddi bir tehlike oluşturur. Çalışmamızda ülkemizde ilk vakanın görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinden itibaren merkezimizde yaptığımız hematopoietik kök hücre nakillerini, pandeminin kök hücre nakli sürecini nasıl etkilediğini ve bu konudaki deneyimlerimizi sunmayı amaçladık.

Materyal -Method: Çalışmamıza 11 Mart 2020 -3 Şubat 2021 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Merkezi'nde otolog ve allojenik nakil yaptığımız 90 hastayı dahil ettik. Nisan 2020 tarihinden itibaren nakil amacıyla yatırdığımız her hastaya ve yanındaki refakatçisine servis yatışını takiben Covid-PCR testi uygulandı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri, nakil sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 87 hastaya 92 nakil yapıldı. Hastaların ortalama yaşı 44,6 (19-68) idi. Nakil yapılan hastaların 59'u erkek, 28'i kadın idi. Toplam nakil sayısının 51'i otolog, 33'ü allojenik, 8'i haploidentik nakil idi. En sık nakil endikasyonu multipl myelom iken ikinci sırada akut miyeloid lösemi geliyordu. Pandemi dönemi boyunca bakıldığında en

çok nakil ekim ayında (n:13) yapılmıştı. Doksan iki naklin 90'ında başarılı engraftman sağlanmışken, 2 nakilde engraftman sağlanamadan hastalar kaybedildi. Nötrofil engraftmanı ortalama 15,5 günde (10-25), trombosit engraftmanı ortalama 16,4 günde (10-22) gerçekleşti. Yapılan 51 olog naklin 33'ünün mobilizasyonu çalışma tarihleri arasında yapıldı. Nakil yapılan hastalardan 6'si hayatını kaybetti. En sık ölüm nedeni hastalık nüksü idi. Hastaların 3'ü nakil sonrası ilk 100 günde kaybedildi. Nisan ayından itibaren asemptomatik olsalar dahi, nakil öncesi tüm hastalardan ve vericilerden Covid-PCR testi çalışıldı. Bu dönemde nakil amacıyla servise yatırılan 9 hasta Covid PCR pozitif saptandı. Pozitif saptanan hastaların tamamı asemptomatikti. İki hastada toraks BT'de tutulum saptandı. Pozitif hastalar 14 günlük izolasyonun ardından 2 defa negatif PCR sonucu görüldükten sonra yatış açısından tekrar değerlendirildi. Toraks BT'de tutulumu olan 2 hasta nakil için tekrar yatırıldığında ikisinde de hastalık nüksü saptandı. Pozitif çıkan 9 hastadan 5'ne nakil yapıldı ve herhangi bir komplikasyon yaşanmadı.

Tartışma ve Sonuç: 11 Mart 2020 tarihinde Covid-19, Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edildi. Kliniğimizde nisan ve mayıs aylarında acil nakiller dışında tüm nakil planları iptal edildi. Bu iki ay süresince sadece acil allojenik nakiller yapıldı. Nakli ertelenen hastaların tedavi protokolleri tekrar düzenlendi. Haziran ayından itibaren kademeli olarak nakil sayılarımız arttırıldı. Geçmiş yıllar ile karşılaştırıldığında, merkezin nakil sayısı aynı dönemlere kıyasla azalmıştı. Ancak pandemiye rağmen önemli nakil sayılarına ulaşıldı. Servislere yatırdığımız tüm hastalara Covid-PCR testi uygulayarak asemptomatik infekte kişileri saptadık ve bulaşı önlemeye çalıştık. PCR pozitif saptanan hastalarımızdan ikisi, Covid enfeksiyonu sonrası maalesef nüks etti. Bu iki hastanın toraks BT'de tutulumu vardı ve PCR testi negatifleşmesi bir ay sürdü. Nakil yaptığımız hastalardan sadece biri nakil sonrası Covid enfeksiyonu geçirdi ve tedavi ile düzeldi. Nakil amacıyla servislere yatan hiçbir hastamızda hastane kaynaklı Covid bulaşı veya enfeksiyonu gözlenmedi. Sonuç olarak, sıkı enfeksiyon önlemleri uygulandığı süreçte, nakil programının hastaları enfekte etmeden devam edebileceğini gösterdik. COVID-19 pandemisinden çok etkilenen bir hastanedeki deneyimimizin diğer merkezler için de yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Covid-19, hematopoietik kök hücre nakli

Kaynaklar

Hematopoietic cell transplantation during COVID-19 pandemic: experience from a tertiary hospital in Madrid

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-32

Referans Numarası: 86

PEDİATRİK KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞININ TEDAVİSİNDE İBRUTİNİB DENEYİMİ

Koray Yalçın¹, Vedat Uygur², Suna Celen¹, Hayriye Daloğlu², Dayanat Pashayev¹, Seda Öztürkmen², Süleyman Zhumatayev¹, Gülsün Karasu¹, Akif Yeşilipek^{1,2}

¹Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

²Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya

Giriş: Bir tür Bruton kinaz inhibitörü olan İbrutinib kronik graft versus host hastalığının tedavisinde kullanılabilmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda toplam yanıt oranı %67 olarak tespit edilmiş ve kabul edilebilir düzeyde yan etki bildirilmiştir. Ancak pediatrik hasta popülasyonu üzerinde deneyim henüz kısıtlıdır.

Metod: Bu çalışmada Göztepe ve Antalya Medicalpark Pediatrik Kemik İliği Nakil Merkezlerinde hematopoietik kök hücre nakli yapılmış olan ve kronik GvHD nedeniyle Ekim 2019 - Mayıs 2020 tarihleri arasında İbrutinib başlanan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. İbrutinib'i en az 6 ay kullanan veya 6 aydan önce yan etki nedeniyle kesilen 8 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş; tanıdaki ve takipteki kronik GvHD skorlamaları NIH 2014 kriterlerine göre yapılmıştır.

İbrutinib başlangıç dozu 120 mg/m², günde bir kez oral (max 420 mg) olarak verilmiş ve izlemde 240 mg/m²'ye arttırılmıştır. Eğer hasta azol türevleri gibi CYP3A4 inhibisyonu yapan bir ilaç kullanıyorsa doz yarıya düşülmüştür.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen 8 hastanın İbrutinib başlandığı tarihteki median yaşı 11 yıl (4-21 yıl) olarak saptanmıştır. Hastaların karakteristik özellikleri Tablo-1'de sunulmuştur. İbrutinib başlandığı dönemde kGvHD derecesi 6 hastada ağır (severe) ve 2 hastada orta (moderate) olarak tespit edilmiştir. Üç hastada ≥2 organ tutulumu varken toplamda cilt ve akciğer (n=5) en sık tutulan organlar olmuştur. Cilt ve akciğer dışında 3 hastada göz, 3 hastada ağız ve 1 hastada da eklem tutulumları vardır. İbrutinib başlandığında 5 hasta steroid-bağımlı, diğer 3 hasta ise steroid dirençliken median steroid dozu 0,65 mg/kg olarak hesaplanmıştır. İbrutinib öncesi kullanılan median sistemik tedavi sayısı 4 (2-6) olarak tespit edilmiştir.

İbrutinib median kullanım süresi 286 gün (123-618 gün) olarak bulunmuştur. Akciğer tutulumu olan bir hastada parsiyel yanıt gözlenmesine rağmen 167. günde ağız içinde mukozal kanama nedeniyle ilaç kesilmiştir. Toplamda 3 hastada İbrutinib ilişkili olduğu düşünülen ama ilacı tamamen kesmeyi gerektirmeyen kas ağrısı, burun kanaması, trombositopeni ve kaşıntı gibi yan etkiler gözlenmiştir. Hiçbir hastada mantar enfeksiyonu görülmemiştir. Yanıt değerlendirmesi yapılabilen 7 hastada parsiyel yanıt (n=2), stabil hastalık (n=3), tam yanıt (n=1) ve progresif hastalık (n=1) tespit edilmiştir. Bir hasta parsiyel yanıtı olmasına rağmen (akciğer tutulumu) 6 ay dolmadan yan etki nedeniyle ilacı kesmek zorunda kalmıştır. Akciğer tutulumu olan 4 hastada cevap değerlendirmesi (6. ay) sonunda parsiyel yanıt (n=3) ve stabil hastalık (n=1) izlenmiştir. İbrutinib sonrası steroid azaltılması sağlanabilen 3 hastanın ikisinde steroid tamamen kesilmişken, birinde de steroid fizyolojik doza inilebilmiştir.

Tartışma: İbrutinib, çoklu immünsüpresif tedavilere rağmen cevap alınamayan kGvHD görülen çocuk hastalarda kurtarma tedavisinde denenebilir. Hasta sayımız kısıtlı olmasına rağmen kabul edilebilir yan etki profili ve özellikle akciğer tutulumunda alınan sonuçlar ile umut verici olabileceği kanısındayız ancak çocuklarda kullanımı konusunda geniş hasta gruplarıyla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kronik Graft versus Host Hastalığı, İbrutinib, Pediatrik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Tablo 1. Pediatrik kronik GvHD tedavisinde İbrutinib kullanılan hastaların karakteristik özellikleri

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Primer Hastalık	Hazırlayıcı Rejim	Donör	HLA Uyum	Kök Hücre Kaynağı	GvHD Profilaksi	Akut GvHD
1	11	E	İmmün Yetmezlik	Myeloablatif	MUD	10/10	Periferik	CSA/MTX	Var
2	10	E	ALL	Myeloablatif	MSD	10/10	Periferik	CSA/MTX	Var
3	21	E	MDS	Myeloablatif	MUD	9/10	Periferik	CSA/MTX	Var
4	10	E	Fankoni	Non-Myeloablatif	MFD	10/10	Kemik İliği	CSA/MPZ	Yok
5	12	K	ALL	Myeloablatif	MUD	10/10	Kemik İliği	CSA/MTX	Var
6	14	E	ALL	Myeloablatif	Haplo	6/10	Periferik+KI	CSA/MMF/P-Cy	Var
7	20	K	Talasemi	Myeloablatif	MFD	10/10	Periferik	CSA/MTX	Var
8	4	K	İmmün Yetmezlik	Yok	MFD	10/10	Periferik	CSA/MPZ	Var

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-33

Referans Numarası: 87

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GÖRÜLEN GEÇ DÖNEM RELAPSLAR: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Deniz Gören Şahin^{1,2}, Emine Tülay Özçelik^{1,2}, Nurcan Özçelik², Mutlu Arat²

¹İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bd, İstanbul

²İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Hematopoetik Kök Hücre Nakil Merkezi, İstanbul

Amaç: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AKHN) hematolojik malignitelerde potansiyel kür sağlayıcı bir tedavi yöntemidir. Günümüzde, azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimlerinin kullanımı, alternatif verici kaynaklarının artışı, graft versus host profilaksisindeki gelişmeler, iyileştirilmiş destek tedavilerin artışı ile birlikte allojenik nakil daha yaygın olarak kullanılabilen bir tedavi opsiyonu haline gelmiştir. Ancak bununla birlikte,

farklı hastalıklara göre değişiklik göstermekle birlikte, nakil yapılan hastaların yaklaşık %30-40'ının nüks ettiği bilinmektedir. Nüks sonrası DLI ve ikinci nakil tedavi seçeneklerinin temelini oluşturmaktadır. Bu çalışmamızda merkezimizde allojenik nakil sonrası takip edilen ve naklin 2. yılından sonra nüks eden olgularımızın geriye dönük analizi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, yılda 70'den fazla allojenik naklini, %50'den yüksek oranlarla alternatif donör Kaynaklarından sağlayarak gerçekleştiren, aktif bir hematopoetik kök hücre nakil merkezi olan Şişli Florence Nightingale Hastanesi Hematopoetik Kök Hücre Merkezinde yapılmış tek merkezli bir analizdir. Geriye dönük olarak hasta dosyaları incelenerek Ocak 2011- Ocak 2018 tarihleri arasında merkezimize başvuran, yüksek riskli hematolojik malignitesi nedeniyle AKHN yapılan ve takibinde naklin +2. yılından sonra hastalık nüksü izlenen 20 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, nakil karakteristikleri, nakil sonrası dönem komplikasyonları, nüks sonrası tedavi ve sağkalım bilgileri kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda, toplam 7 yılda yapılan 375 allojenik kök hücre nakili içerisinde 20 olgunun (%5.3), naklin +2. yılından sonra nüks ettiği izlendi. Olguların yaş ortalaması 51.7 (+/-14.3) idi. Hastaların demografik özelliklerine ait detaylar Tablo 1'de gösterilmiştir. Nakil endikasyonuna göre geç nüksün en sık görüldüğü hastalık grubu akut lösemi idi. Bu olguların %35'inin sekonder akut miyeloid lösemi olması dikkat çekiciydi. Hastaların %90'ında hazırlık rejimi olarak miyeloablative rejimler tercih edilmişti. Hastaların kliniğe başvurusu ile transplantada kadar geçen süre ortalama 2.8 ay, transplanttan nükse kadar geçen süre ise ortalama 139.5 ay idi. Olguların %60'ında tam uyumlu kardeş donör kullanılmıştı, kök hücre kaynağı ise çoğunlukla (%85) periferik kan olarak kaydedildi. Geç nüksün izlendiği bu 20 hastada, nakil sonrası dönemde akut ve kronik gvhd görülme sıklıkları her ikisi için de %35 olarak hesaplandı. Toplam mortalite oranı %65 ve ortalama sağkalım süresi 4.9 yıl olarak belirlendi. Mortalite sebepleri %53.8 ile enfeksiyon ve %46.2 ile hastalık progresyonu olarak kaydedilmiştir.

Tartışma: Bu analizde allojenik naklin +2. yılından sonra hastalık nüksü gelişen hastalarımızın geriye dönük değerlendirmesi yapılmıştır. Toplam allojenik nakil yapılan 375 hastanın 120'sinin (%32) nüks ettiği, bu hastaların da 20 tanesinin naklin 2. yılı sonrası nüks ettiği görülmüştür. Nüks sıklığı literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir. Geç nüks görülen bu hastaların %35'i halen hayattadır. Bu olgularda hazırlık rejimi olarak miyeloablative rejimin yoğun kullanımının ve akut lösemi olgularındaki sekonder lösemi hastalarının sıklığının dikkat çekici olduğu görülmüş olup, geç nükse eğilim ile ilişkili olabilecekleri düşünülmüştür. Mevcut çalışmamız tanımlayıcı bir ön analiz olup, karşılaştırmalı ileri istatistik değerlendirmeleri devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Allojenik kök hücre nakli, Geç Relapse

Kaynaklar

1. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. Expert Rev Hematol. 2010 Aug; 3(4): 429–441.
2. Relapse of Acute Myeloid Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Prevention, Detection, and Treatment. Int J Mol Sci. 2019 Jan; 20(1): 228.
3. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. Bone Marrow Transplantation volume 55, pages126–136(2020).

Tablo 1. Allojenik kök hücre nakli sonrası geç dönem relaps olan hastaların demografik özellikleri, post transplant ve relaps takip parametreleri

Parametreler	Hasta sayısı (n=20)
Alıcı yaş (ortalama)	51.7 (+/-14.3)
Donör yaşı (ortalama)	37.1 (+/-12.7)
Cinsiyet (erkek/kadın) (%)	13/7 (65/35)
Tanı (%)	
Akut lösemi (AML/ALL)	14 (70) (12/2)
Non Hodgkin Lenfoma	5 (25)
Kronik miyeloid lösemi	1 (5)
Sekonder lösemi (%) (MDS ilişkili/Diğer)	5 (35) (3/2)
Pre-transplant hastalık (%)	
Tam Remisyon 1	6 (33.3)
Tam Remisyon 2	7 (38.8)
Parsiyel yanıt	1 (5.7)
Refrakter hastalık	4 (22.2)
Kök hücre kaynağı (%)	
Periferik kök hücre	17 (85)
Kemik iliği	3 (15)
Transplant tipi (%)	
Tam uyumlu kardeş nakil	10 (50)
Akraba dışı (MUD/MMUD)	6 (30). (4/2)
Haploidentik	3 (15)
Sinjenik	1 (5)
Hazırlık rejimi (%)	
Miyeloablative	18 (90)
Azaltılmış yoğunluklu	2 (10)
Siklofosamid (Post-Cy) uygulanan hasta sayısı (%)	3 (15)
Ortalama infüze edilen CD34+ hücre (x106/L)	6.24 (+/-2.72)
Kan grubu uyumu (%)	
Uyumlu	13 (65)
Major uyumsuz	4 (20)
Minor uyumsuz	3 (15)
Graft versus host hastalığı (GVHD)	
Akut GVHD	7 (35)
Kronik GVHD	7 (35)
Transplant-relaps arası süre (ay)	55.8
Mortalite (ex/sağ) (%)	13/20 (65/35)
Toplam sağkalım süresi (ay)	60

■ Multipl Myelom

SS-34

Referans Numarası: 88

MULTİPL MİYELOMDA OTOLOG PRİFERİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ERKEN NÜKSÜ BELİRLEMEDE CİBMTR, ISS VE R-ISS SKORLAMA SİSTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Önder Arslan¹, Muhit Özcan¹, Taner Demirel¹, Osman İlhan¹, Timur Tuncalı², Günhan Gürman¹, Meral Beksac¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

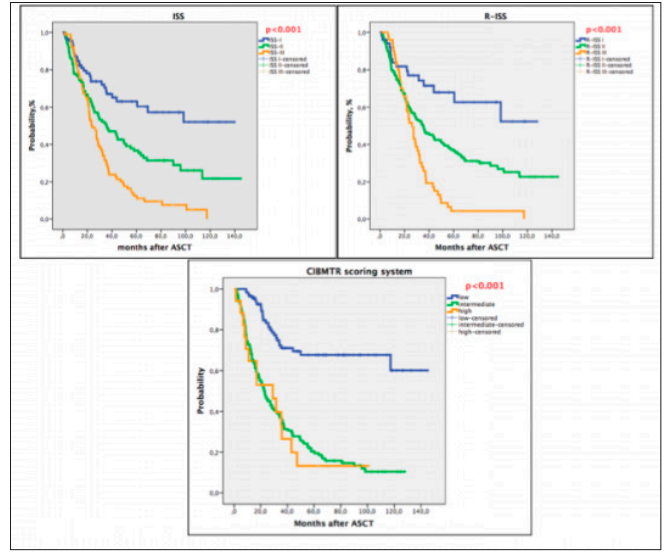
Giriş: Yüksek doz kemoterapiyi takiben yapılan olog periferik kök hücre nakli (OPKHN), multipl miyelom (MM) tedavisindeki yerini hala korumaktadır. İndüksiyon veya hazırlama rejimleri ve nakil sonrası pekiştirme ve idame tedavilerindeki gelişmelere rağmen hala nakil olan hastaların yarısında tam remisyon elde edilebilmektedir. Prognostik faktörlerin sağ kalımı belirlemedeki öneminin anlaşılması ile risk belirleme ve buna bağlı tedavi kararlarının verilmesini geliştirmiştir. Bu çalışmamızda; tanıdaki CİBMTR skorunun OPKHN sonrası erken nüksü (OPKHN sonrası ilk 12 ay içinde progresyon/nüks) belirlemedeki etkisini, ISS ve R-ISS ile karşılaştırmak ortaya koymayı hedefledik.

Hastalar ve Yöntem: Bu retrospektif çalışma, merkezimizde Ekim 2005-Ekim 2019 tarihleri arasında 308 ardışık OPKHN yapılan MM tanılı hastayı içermektedir. Hastalarımıza 3-8 kür (medyan 4) bortezomib içeren ikili veya üçlü (%70,8) indüksiyon tedavisi sonrası Mel200 hazırlama rejimi ile OPKHN yapılmıştır. En az 12 ay takibi olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Konsolidasyon tedavisi TY elde edilene kadar verildi. İdame tedavi ise yüksek riskli hastalara verildi. Tandem nakil yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 63 yıl (36-83 yıl), cinsiyet dağılımı ise; %43,8 kadın ve %56,2 erkek olarak görüldü. Hastaların medyan takip süreleri medyan 4 yıl (1-12 yıl) ve 180 hastada (%58,4) nüks geliştiği görüldü. Nakil sonrası medyan PFS 23,9 ay olarak hesaplandı. ISS I ve II nüks gelişmeyen grupta ve R-ISS II ise erken nüks grubunda daha sık görüldü. CİBMTR düşük risk skoruna sahip hastalar, tüm hastaların %37,3'ünü oluşturmaktaydı ve daha çok nüks gelişmeyen grupta yoğunlaştıkları görüldü (Tablo-1). Erken nüksün en iyi belirleyicisinin CİBMTR skoru olduğu görüldü; HR: 10,9 (%95 CI, 3-35; orta vs düşük (p<0.001) ve 14,2 (95%CI, 3-57; yüksek vs düşük; p<0.001). Üç yıllık PFS oranlarının gruplar arasında dağılımı ise 71.9%±0.4%CİBMTR düşük risk, 67.1%±5.5 ISS I ve 71.5%±6.8R-ISS I olarak bulundu (Figür 1). CİBMTR düşük, orta ve yüksek risk gruplarına göre medyan PFS süreleri 33,3 ay (95%CI, 40-53), 19,2 ay (95%CI, 25-34) ve 17,7 ay (95%CI, 1-101) olarak hesaplandı (p<0.001) (Figür-1). R-ISS ile indüksiyon yanıtı birleştirildiğinde Figür-2'de görülen farklı alt gruplar ayırtılabilmektedir.

Tartışma ve Yorum: ISS, R-ISS ve CİBMTR risk skorlarının tümü PFS için belirleyici olmakla birlikte CİBMTR düşük risk skoru 12 ay içindeki erken nüksü belirgin olarak daha iyi ön görmemizi sağlamaktadır. Bizim çalışmamızın sonucuna göre; ISS'ye FISH sonucunun eklenmesi ISS'nin etkisini arttırmamaktadır ancak nakil öncesi yanıt R-ISS'nin her bir alt grubu içerisinde farklı risk gruplarını ortaya çıkararak belirleyiciliğini arttırmaktadır. Bizim hasta grubumuzda hastaların genellikle orta risk grubunda yoğunlaşması nedeniyle bu yeni skorlama çok iyi risk grubundaki hastaların ayırt edilmesinde daha yönlendirici olmuştur. CİBMTR skorunun yenilikçi boyutu indüksiyon yanıtını kapsamasına karşılık ISS ve b2mg / LDH gibi biyobelirteçleri içermemesi önemli bir eksiğidir. ISS veya R-ISS ye indüksiyon yanıtını eklediğimizde erken nüksedecek hastaların tanınması doğrultusunda bir aşama sağlamaktadır.

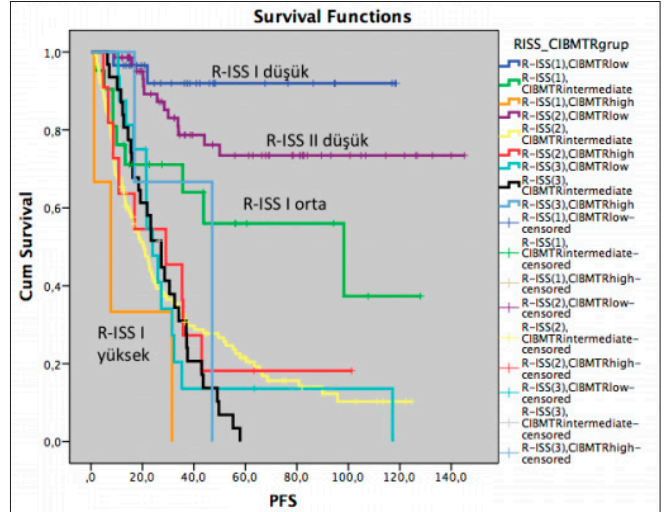
Anahtar kelimeler: Multipl miyelom, olog periferik kök hücre nakli, nüks



Figür 1. ISS, R-ISS ve CİBMTR skor alt gruplarının PFS eğrileri

Tablo 1. hastaların nüks zamanına göre dağılımı

	ISS			R-ISS			CİBMTR		
	I (n=89)	II (n=131)	III (n=88)	I (n=53)	II (n=204)	III (n=51)	Low (n=115)	Intermediate (n=176)	High (n=17)
No relapse (n=128)	19.8%	17.9%	3.9%	12.7%	27.6%	1.3%	27.9%	12.7%	1%
≥12 mos relapse (n=119)	4.9%	14.6%	19.2%	1.9%	23.4%	13.3%	8.4%	27.6%	2.6%
<12 mos relapse (n=61)	4.2%	10.1%	5.5%	2.6%	15.3%	1.9%	1%	16.9%	1.9%



Figür 2. R-ISS ve CİBMTR skor gruplarına göre PFS eğrileri

Tablo 2. R-ISS ve CİBMTR skor gruplarının dağılımı

R-ISS	CİBMTR		
	Low (n=115)	Intermediate (n=176)	High (n=17)
I (n=53)	29 (9.4%)	21 (6.8%)	3 (1%)
II (n=204)	70 (22.7%)	124 (40.3%)	10 (3.2%)
III (n=51)	16 (5.2%)	31 (10.1%)	4 (1.3%)

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-35

Referans Numarası: 89

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ (HKHN) SONRASI ÇOCUK VE ADOLESANLARIN İSKELET PROBLEMLERİAybüke Kaçır¹, Yöntem Yaman²¹Istanbul Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd²Istanbul Medipol Üniversitesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bd, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi

Giriş: Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası sağ kalan çocuk ve adolesanların düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY), avasküler nekroz (AVN) ve osteonekroz (ON) dahil olmak üzere iskelet problemleri açısından risk altında oldukları bilinmektedir. Predispozan faktörler arasında Graft versus Host Hastalığı (GvHH) profilaksisi ve tedavisinde uzun süreli kullanılan sistemik kortikosteroidler, tedaviyle ilişkili gonadal yetmezliğe sekonder düşük östrojen düzeyi ve total vücut ısınlaması (TVI) bulunmaktadır. AVN hastaların %4 ile 10'unda allojenik nakilden 12 ay sonra gelişmektedir. Biz de çalışmamızda tek merkezde HKHN sonrası iskelet problemlerini değerlendirerek risk faktörlerini saptamak ve hastaların tedavi modellerini değerlendirmek için bu çalışmayı planladık.

Metod: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji bölümünde, Temmuz 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında maliyet ve maliyet olmayan sebeplerle allojenik/otolog HKHN uygulanan ve hastaliksız takip edilen 35 çocuk hastanın kemik mineral yoğunluğu (KMY) dual enerji X ışını absorbtimetrisi (Dexa) ile ölçülmüştür. Hastaların HKHN sırasında ortalama yaşı $11,5 \pm 4,25$ yıl (min: 4,3 max: 18,7 yıl), KMY ölçümü sırasındaki ortalama yaş 11,4 yıl idi. Hastaların kız erkek oranı 15/20 (%43/%57) idi. Hastaların tanılarına göre 20'si (%57,1) hematolojik malignensi, 5'i (%14,3) kemik iliği yetmezlikleri, 5'i (%11,4) solid tümör, 6 (%17,1) hemoglobinopatidi. Toplamda hastaların 24'üne (%68,6) malignensi, 11'ine (%31,4) benign hastalıklar nedeniyle HKHN yapılmıştı. Çalışmada hastaların demografik verileri, tedavi şekilleri, laboratuvar değerleri ve manyetik rezonans (MR) görüntüleri (vertebra, kalça ve diz) bilgisayar bilgi sisteminden geriye dönük olarak toplanmıştır. Hastaların HKHN uygulanması ile MRG yapılması arasında geçen ortalama sürenin $11,05 \pm 6$ ay olduğu görülmüştür. 35 hastanın 9'unda (%25,7) MRG ile osteonekroz saptanmıştır. Osteonekrozu olan 5 hastaya pamidronat tedavisi, 1 hastaya ortopedi tarafından kor dekompresyon ve kök hücre tedavisi uygulanmıştır. Hastaların ortalama KMY Z skoru $-0,9 \pm 0,9$ olarak hesaplanmıştır. Uluslararası klinik dansitometri derneği tarafından belirlenen yönergeye göre yaşa göre düşük KMY Z skoru ≤ -2 SD olarak belirlenmiştir. Boy kısalığı olan hastaların boya göre düzeltilmiş KMY Z skoru hesaplanmıştır. İstatiksel analizde sistemik kortikosteroid tedavi süresi ile spinal KMY Z skoru arasında anlamlı derecede negatif yönde korelasyon olduğu görülmüştür ($p=0,007$, $r^2=0,56$). Hastaların %14,2'sinde (n:5) komplikasyonsuz azalmış KMY olduğu görülmüştür. Maliyet ve maliyet olmayan hastaların hastalıkları sebebiyle HKHN uygulanan hastaların Z skorları karşılaştırıldığında; maliyet olmayan grupta (Fankoni Aplastik anemi (n:2), hemoglobinopatiler (n:2)) KMY Z skorunun belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür ($p:0,02$). Z skoru -2'nin altında olan (n:5) olmayan (n:30) hastalar hazırlık rejimini (Miyeloablatif/Miyeloablatif olmayan ve TVI uygulanmasına) göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Paratormon düzeyi kız hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Magnezyum düzeyi erkeklerde istatistiksel olarak yüksek bulunmuş, hastaların tanı yaşı arttıkça kalsiyum ve fosfor düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığı görülmüştür.

Sonuç: AVN gelişme riski yüksek hastalarda tarama stratejileri ve sonrasında uygulanacak erken müdahaleler ile komplikasyon ilişkili morbidite azaltılabilir. HKHN'den sonraki 1 yıl içinde kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın hızlandığı bilinmektedir. Düşük KMY saptanan hastalarda hipertiroidizm, hiperparatiroidizm ve hipogonadizm gibi endokrin sebepler araştırılmalıdır. HKHN'den 1 yıl sonra Dexa ile tarama yapılması, düşük KMY saptanan hastaların belli aralıklarla kontrol Dexa ölçümlerinin yapılması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: kemik iliği nakli, iskelet sistemi, avasküler nekroz, graft versus host hastalığı

■ Kaynaklar

- 1) Serio B, Pezzullo L, Fontana R, et al. Accelerated Bone Mass Senescence After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transl Med UniSa 2013;5: 7-13.
- 2) Campbell S, Sun C, Kurian S, et al. Predictors of avascular necrosis of bone in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc. 2009;115(18):4127-35.
- 3) Jackson TJ, Mostoufi-Moab S, Hill-Kayser C, et al. Musculoskeletal complications following total body irradiation in hematopoietic stem cell transplant patients. Pediatr Blood Cancer. 2018;65.
- 4) Parsons SK, Phipps S, Sung L, et al. NCI,NHLBI/PBMT First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Health-Related Quality of Life, Functional, and Neurocognitive Outcomes. Biol Blood Marrow Transplant [Internet]. 2012;18(2):162-71. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.12.501>

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-36

Referans Numarası: 92

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNDAN SONRA BK POLİOMAVİRÜS ENFEKSİYONUNUN PREVALANSI, RİSK FAKTÖRLERİ, TEDAVİSİ: TEK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMAHakan Sarbay¹, Ali Eroğlu², Shahana Farhadli³, Özkan Onuk², Avni Atay¹, Barış Nuhoglu², Barış Malbora¹¹Tc Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi²Tc Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Üroloji³Tc Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları

Amaç: BK virüsü ile ilişkili hemorajik sistit (BKV-HC), allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT) sonrası önemli bir komplikasyondur. Allojenik HSCT, malign olmayan ve malign hastalıklar için terapötik olmasına rağmen, HSCT sırasında veya sonrasında önemli komplikasyonlar görülebilir.

Yöntemler: Şubat 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde HSCT yapılan ve sonrasında BKV enfeksiyonu saptanan 21 çocuk çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, nakil tipi, kök hücre kaynağı, insan lökosit antijeni (HLA) uyumu, donör uyumu, kan grubu uyumsuzluğu, kemoterapi rejimi, nakil sonrası BKV tanı günü, idrar ve kan virüsü yükü, nefrotoksite, kreatinin değerleri tedavi ayrıntıları, tedavi yanıtları, nötrofil / trombosit engraftmanları ve ek sorunlar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 21 hastanın 13'ü erkek, 8'i kadındı. Ortalama yaş $\pm$ SD $12 \pm 4,39$ idi. Tedavide 18 hastaya intravenöz cidofovir, 11'ine intravezikal cidofovir, 4'üne mesane ko-kateterizasyonu, 1'ine intravezikal traneksamik asit, 1'ine intravezikal hyaluronik asit, 2'sine plazma zengin trombosit (PRP) ve 1'ine nefrostomi yapıldı. Hastaların 16'sında tedavi başarılı oldu. Tedaviye yanıt vermeyen beş hasta sepsis ve multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Tedaviye yanıtın mortalite üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu vurguluyoruz. Üroloji ve pediatrik hematoloji-onkolojinin multidisipliner yaklaşımı mortaliteyi azaltmada çok etkilidir.

Anahtar kelimeler: BK virüs, hemorajik sistit, HSCT

■ Pediatrik Konular

SS-37

Referans Numarası: 94

GÖÇLE GELEN PEDIATRİK POPULASYONDA KÖK HÜCRE NAKİL SONUÇLARI- TEK MERKEZ DENEYİMİGülşay Sezgin¹, Yasemin Sofu Öner¹, Ayşe Özkan¹, Serhan Küpeli¹, İbrahim Bayram¹¹Çukurova Üniversitesi Çocuk Onkoloji Bd Ve Pediatrik Kit Ünitesi

2013-2019 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kök Hücre Nakil Ünitesinde nakil yapılmış göç yoluyla gelen pediatrik hastaların klinik ve demografik verileri paylaşılabilecektir. Toplam 45 hastaya

(32 erkek,13 kız) nakil yapılmıştır. Hastaların ortanca yaşı 75 aydır (7- 208 ay). 41 hastada allojeneik, 4 hastada otolog nakil yapılmıştır. 35 hastaya 10/10 HLA uyumlu verici, 5 hastaya 9/10 HLA uyumlu verici, 1 hastaya 8/10 uyumlu vericiden nakil yapılmıştır. 37 hastada akrabadan, 4 hastaya da akraba dışı vericiden nakil yapılmıştır. Kök hücre kaynağı olarak 37 hastada kemik iliği, 8 hastada ise periferik kan kullanılmıştır. 19 talasemi, 9 Fanconi aplastik anemisi, 5 lösemi,4 solid tümör,4 immün yetmezlik, 2 aplastik anemi, 2 metabolik hastalık tanılı hastaya nakil yapılmıştır. 4 hastada ABO uyumsuz vericiden nakil yapılmıştır. 18 hastada CMV enfeksiyonu, 19 hastada BK virüs enfeksiyonu bulunmuştur. 2 hastada veno-oklüziv hastalık, 12 hastada erken GVHD gelişmiştir. 1 hastada greft yetmezliği olmuştur. 3 hastaya 2. kök hücre nakli yapılmıştır. 1,3 ve 5 yıllık sağkalım %63,2 olarak saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: göç yoluyla gelen çocuklar, kök hücre nakli

Kaynaklar

Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. N Engl J Med. 2007; 357:1472-5

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-38

Referans Numarası: 97

PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİLERİNDE ÇEVRESEL KÖK HÜCRE MOBİLİZASYON DENEYİMİ

Fatma Keklik Karadağ¹, Nur Akad Soyler¹, Ayşenur Arslan¹, Tural Pashayev¹, Bahar Sevgili¹, Fahri Şahin¹, Mahmut Töbü¹, Murat Tombuloğlu¹, Güray Saydam¹, Filiz Vural¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Giriş: Plazma Hücre Diskrazilerinde hastalarında yüksek doz kemoterapi sonrası otolog kök hücre nakli (OKHN) progresyonsuz sağ kalıma katkı sağlayan önemli tedavi seçeneklerinden biridir ve başarılı periferik kan kök hücre mobilizasyonu ve toplanması işlemine bağlıdır. Tek başına granülosit koloni uyaran faktör (G-CSF) veya kemoterapi ile birlikte G-CSF kullanımı hematopoetik kök hücrelerinin çevresel kana mobilizasyonu için sık kullanılan yöntemlerdir. Standart kullanılan bu yöntemlerle mobilizasyon başarısızlığı %15 dolayında bildirilmiştir. Bu çalışmada merkezimizde kök hücre mobilizasyon başarısı ve mobilizasyonu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Ege Üniversitesi Erişkin Hematoloji Aferez Ünitesinde Ocak 2017 ile Aralık 2020 tarihleri arasında kök hücre mobilizasyonu yapılan 198 hasta içinden Multipl Myelom (MM), plazmasitom, Amiloidoz ve POEMS tanılı ile hematopoetik kök hücre mobilizasyonu ve toplanması işlemi yapılmış olan 110 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Değerlendirmeye alınan hastaların, sosyodemografik verileri (yaş, doğum tarihi ve cinsiyet), tanı tarihi ve tanı alt tipi, histopatolojik verileri, kök hücre mobilizasyonu için kullanılan yöntem (sadece G-CSF, kemoterapi ile birlikte G-CSF (KT+G-CSF)) mobilizasyon öncesi çevresel kan CD34+ kök hücre sayısı, toplanan kök hücre miktarı elektronik hasta dosyalarından geriye dönük olarak kaydedilmiştir. Mobilizasyon sırasında çevresel kan CD34 sayısı 10'un altında olan ya da toplanan CD34+ sayısının $2 \times 10^6/\text{kg}$ in altında olması mobilizasyon başarısızlığı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 110 hastada ortanca yaş 58 yıldır (dağılım aralığı= 31-71 yıl). Hastaların %59,1'i erkek (65/110); %40,9' u (45/110) kadındır. Amiloidoz tanılı 2; multiple plazmasitom tanılı 4; POEMS tanılı 1 ve MM tanılı 103 hastaya mobilizasyon işlemi yapılmıştır. Tanı tarihi ile mobilizasyona kadar geçen süre ortanca 7,18 aydır (dağılım aralığı= 0,85-137 ay). Tek G-CSF ve KT+G-CSF ile mobilize edilen hasta sayıları sırasıyla 73 (%66,4) ve 37' dir (%33,6). KT+G-CSF ile mobilize edilen hastaların tamamında KT ajanı olarak Siklofosamid kullanılmıştır. Hastaların %89,1' inde (98/110) başarılı mobilizasyon sağlanmıştır. Tablo-1' de hastaların özellikleri sunulmuştur.

Mobilizasyon başarısızlığı olan 12 hasta analiz edildiğinde erkek cinsiyet (erkek/ kadın: 11/1; $p < 0,0001$) ve mobilizasyon öncesi immunomodülatör ilaç maruziyeti olanlarda daha sık ($p < 0,012$) olduğu görülmüştür. Başarısız mobilize olan hastalardan 3 tanesi 2. kez OKHN planlanan hastalar olduğu görüldü. 12 hastanın 9' unda G-CSF+plerixafor rejimi ile 2. kez mobilizasyon işlemi yapılmış ve 6' sında ideal mobilizasyon ($> 5 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+

hücre sayısı) sayısına ulaşmıştır. Hücre toplanamayan 3 hastadan 2' si daha önce OKHN yapılmış olan hastalardır. Başarısız mobilizasyon olan 12 hastanın geriye kalan 3' ü ise KT+G-CSF ile 2. kez mobilizasyon işlemi yapıldığında yeterli mobilizasyon ($2-5 \times 10^6/\text{kg}$ CD34+ hücre sayısı) yapılmıştır.

Tartışma ve Sonuç: Bu geriye yönelik araştırmada, Periferik kök hücre mobilizasyon başarısızlığı değerlendirilen hasta grubunda %10,9 olup literatür bilgisi ile benzerdir. Daha önce OKHN tedavisi, immunomodülatör ilaç tedavisi almış olmak ve erkek cinsiyet başarısız mobilizasyon için risk faktörleri olarak görülmüştür. Günümüz verilerine göre çoklu sıra tedavi alan hastalarda mobilizasyon başarısızlık oranı yüksektir. Bu nedenle OKHN planlanan hastalarda erken dönemde kök hücre toplanması mobilizasyon başarısını arttıracaktır.

Anahtar kelimeler: kök hücre, mobilizasyon, çevresel kan, hücre toplanması, otolog kök hücre nakli

Resimler :

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Başarılı mobilizasyon görülen hasta grubu	Başarısız mobilizasyon görülen hasta grubu
Hasta sayısı	98 (%89,1)	12 (%10,9)
Yaş (ortanca) (dağılım aralığı)	58 (31-71)	54 (46-71)
Tanıdan mobilizasyona kadar geçen süre (ay) (dağılım aralığı)	7,04 (0,85-137)	16,7 (3,4-106,9)
Cinsiyet	Erkek	11
	Kadın	1
Tanı sırasında Kemik İliği retiküler lif derecesi	0	1
	1	6
	2	3
	3	0
Plazmasitom	Var	4
	Yok	8
Amiloidoz	Var	1
	Yok	11
G-CSF ile mobilizasyon	63 (%64,3)	10 (%83,3)
KT+G-CSF ile mobilizasyon	35 (%35,7)	2 (%16,7)
Daha önce OKHN yapılmış olan hasta sayısı	2	3
Mobilizasyon öncesi immunomodülatör ilaç kullanımı	6 (%6,1)	4 (%33,3)
Radyoterapi maruziyeti	8 (%8,2)	1 (%8,3)
Sigara kullanımı	46 (%47,9)	4 (%33,3)

■ Veri Yönetimi

SS-39

Referans Numarası: 99

SÖZ UÇAR YAZI KALIR: JACIE AKREDİTE MERKEZ PRATİĞİ

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

¹Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi

Giriş: Hematopoietik kök hücre nakli ve hücre tedaviler oldukça zor ve karmaşık bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi hastalar açısından ilaç toksisitesi, enfeksiyon ve graft versus host hastalığı (GVHD) gibi morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Avrupa Birliği Parlamento ve Komisyon Direktifleri (2004/23/EC Sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Direktifi, 2006/17/EC sayılı Konsey Direktifi ve 2006/86/EC sayılı Konsey Direktifi) hasta/donor ve kök hücre ürün güvenliğine yönelik bir dizi kurallar yanında, kritik verilerin bütünlüğü ve 30 yıla kadar korunmasını da içeren veri yönetimi konusunda başlıkları içermektedir. 1-2 Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Birliği (European Group of Blood and Marrow Transplantation; EBMT)'nin verilerine göre son yıllarda Türkiye, transplant aktivitesini en çok arttıran ülkeler arasındadır.3

Hücresel tedavi ile ilgili yapılan işlemin değerlendirilmesi ve daha sonraki uygun tedavinin planlanması amacı ile gidiş parametrelerinin belirlenmesini düzenli olarak analiz edilmesini ve takip edilmesini gerektirir. Aynı şekilde diğer tedavi hücrelerinin (CAR T Cell, virüs spesifik hücreler DLI vb.) etkinliğinin yakın takip edilmesi önemlidir. Merkezlerin bu amaçla valide edilmiş bir sistem oluşturması, oluşturulan sistemde kayıtların doğru ve eksiksiz kaydedilmesi, yılda dört kez analiz edilmesi ve sonuçların tüm ekiple paylaşılması gereklidir. Kalite Yönetim Planında belirlenen hedeflerden sapma varsa kök nedeni araştırılmalı ve gerekli ise düzeltici faaliyet planlanmalıdır.⁴⁻⁵

FACT-JACIE, kalite standartları gidiş parametrelerinin analizi ve hücresel tedavinin etkinliğini gösteren parametrelerin olmasını gerektirir. Standartlar, engraftman zamanı, hücresel tedavi hastalarında 30 günlük, 100 günlük ve bir yıllık mortalite, akut ve kronik GvHH ve santral kateter enfeksiyonların analizini istemektedir.⁵

Bu çalışmada amaç kritik verilerin doğru ve eksiksiz kaydının, hasta gidiş parametrelerini olumlu etkilediği, hasta, donör, ürün ve çalışan güvenliğine katkı sağladığını göstermektir.

Metod: Merkezimizde hücresel tedaviler ile ilgili tüm kritik parametreler tanımlanmıştır. Parametrelere ait veriler düzenli ve gerçek zamanlı olarak hastane bilgi yönetim sistemine entegre olarak geliştirilen özel hematoloji modülü PRANA'ya kaydedilmektedir.

Merkezimiz, EBMT'nin kayıtlı üyesidir (CIC:589). Nakil işlemi ile ilgili EBMT istenilen veriler (MED-A ve MED-B), hastanın kimlik bilgileri paylaşmadan veri yöneticisi tarafından ProMISe veri tabanına kaydedilir. Kayıtların doğruluğu Kayıt Denetleme Grubu üyeleri tarafından düzenli olarak kontrol edilmektedir.

EBMT'nin 2020 yılından itibaren üyeleri için geliştirdiği erişilebilir evrensel bir sistem ile merkezimizin hasta takip ve genel yaşam (OS) eğrileri tanımlanmıştır.

Sonuç: Merkezimize 2021 Şubat ayı içerisinde, EBMT tarafından hazırlanan, 587 Nakil Merkezini kapsayan bir raporu gönderilmiştir. Hasta takibi ve hasta veri kayıtları açısından yapılan kıyaslamada Başkent Üniversitesi Adana Erişkin KİT Merkezi 100 üzerinden 100 tam puan almıştır (Şekil 1 ve 2).

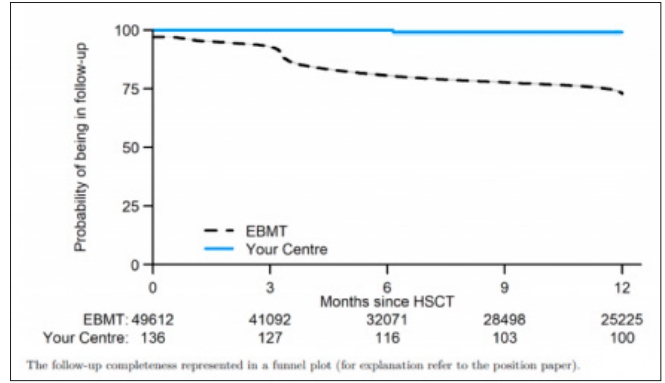
Tartışma: Kurumların başarılı veya başarısız olmasında veri yönetimi ve veri kalitesi köşe taşlarındandır. Sağlık sisteminde kritik verilerin doğru ve eksiksiz kaydının, hasta gidiş parametrelerini olumlu etkilediği, hasta, donör, ürün ve çalışan güvenliğine katkı sağladığını bilinmektedir⁶. Nitekim; kurumumuz, uygulamalarını geliştirmek ve daha verimli hale getirmek amacıyla iyi bir veri yönetim sistemi kurmuş ve geliştirmeyi sürdürmektedir. EBMT'nin raporunda da bunun yansıması görülmektedir⁶.

Bu bilinç ve kültürün, tüm ilgili ulusal kurumlara genişletilmesi, verilerin yurt içi ve yurt dışına kesintisiz ve doğru (TDIS, ProMISe gibi) aktarılması bu alanda uluslararası düzeyde ülkemizin konumunu güçlendirecektir.

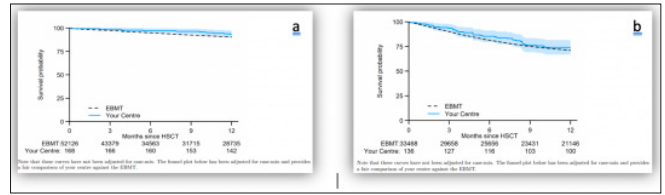
Anahtar kelimeler: Kalite yönetimi, kritik parametreler, veri güvenliği

Kaynaklar

- 31 Mart 2004 tarihli; 2004/23/EC Sayılı, Avrupa Parlamentosu ve Konseyi direktifi; İnsan Doku ve Hücrelerinin Bağışı, Alımı, Test Edilmesi, İşlenmesi, Depolanması, Saklanması ve Dağıtımı Güvenlik ve Kalite Standartlarını Belirlemeye İlişkin.
- 8 Şubat 2006 tarih ve 2006/17/EC sayılı komisyon direktifi Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin insan doku ve hücrelerinin bağışı, alımı ve test edilmesine ilişkin teknik şartlar ile ilgili 2004/23/EC sayılı Direktifini uygulayan.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. Bone marrow transplantation 2016;51(6), 786-92.
- Caunday O, Bensoussan D, Decot V, Bordignon P, Stoltz JF. Regulatory aspects of cellular therapy product in Europe: JACIE accreditation in a processing facility. Biomed Mater Eng. 2009; 19:373-9.
- FACT-JACIE – Standards for Haematopoietic Progenitor Cell Collection, Processing and Transplantation, 7 th Edition 2018.
- Gratwohl A, Brand R, Niederwieser D, Baldomero H, Chabannon C, Cornelissen J et al. Introduction of a quality management system and outcome after hematopoietic stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2011; 29: 1980-1986.



Resim 1. Merkezimizin bir yıllık hasta takip grafiği



Resim 2. Merkezimizin otolog (a) allojenik (b) OS grafiği (tüm hastalıklar dahilidir)

■ Enfeksiyöz Komplikasyonlar

SS-40

Referans Numarası: 104

POSTTRANSPLANT SİKLOFOSFOMİD KULLANIMI VE AKRABA DIŞI NAKİLLER BK VİRÜS İLİŞKİLİ HEMORAJİK SİSTİT SIKLIĞINI ARTIRIYOR MU?

Gizem Zengin Ersoy¹, Başak Adaklı Aksoy¹, Özlem Başoğlu Öner¹, Selime Aydoğdu⁷, Funda Çipe¹, Ceyhan Bozkurt², Ali Tolgay⁴, Nuşabe Kaya⁵, Şahin Kabay⁶, Ozan Özkaya³, Tunç Fişgin¹

¹Altınbas Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Çocuk Kemik İliği Nakli Ünitesi

²İstinye Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

³İstinye Üniversitesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

⁴Altınbas Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Cerrahisi

⁵Altınbas Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Radyoloji

⁶Altınbas Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi, Üroloji

⁷İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Bölümü

Amaç: Hemorajik sistit transplantasyon hastalarında sıkça görülen bir komplikasyondur. BK virüs ilişkili geç hemorajik sistit öncelikle erişkin popülasyonun komplikasyonuyken; pediatrik kök hücre nakli hastalarında da mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Bu çalışmada amacımız merkezimizde BK virüs ilişkili hemorajik sistit komplikasyonu yaşamış olgularımızın özelliklerinin saptanması ve literatürle karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız için Altınbas Üniversitesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi Çocuk Kemik İliği Nakil ünitesinde Ocak 2017-Eylül 2020 yılları arasında allojenik (akraba içi n:133; akraba dışı n:123), haploidentik(n:31) ve otolog(n:40) kök hücre nakli yapılmış olan 121 kız, 206 erkek toplam 327 hastanın verisi retrospektif olarak taranmıştır. Veriler SPSS 23 programı ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Nakil sonrası ilk 100 gün içinde idrarda BK virüs pozitifliği saptanan toplam 93 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 36 hastada(%11) hemorajik sistit saptanmıştır. 27(%8) semptomatik hastaya tedavi verilmiştir. Çalışmamızda BK virüs ilişkili hemorajik sistit sıklığının kullanılan kök hücre çeşidi(p:0,044), nakil sonrası siklofosfomid kullanımı(p:0,000), GVHD görülmesi(p:0,01), akraba dışı donörden nakil yapılması(p:0,012), hastanın yaşı ile ilişkili olduğu(p:0,001); literatürden farklı olarak CMV reaktivasyonu(p:0,111), busulfan(p:1,0) veya treosulfan(p:0,854) kullanımı, cinsiyetten(p:0,274) etkilenmediği görülmüştür.

Sonuç: Kök hücre nakli yapılan çocuk hastalarda BK virüs enfeksiyonları ilişkili hemorajik sistit önemli bir komplikasyondur. 7 yaş üzeri, GVHD görülen, nakil sonrası siklofosfomid kullanılan, akraba dışı donörden nakil yapılmış hastalarda bu komplikasyon görülme riski artmaktadır. Bu grup hastaların BK virüs enfeksiyonu ve hemorajik sistit gelişimi açısından dikkatli izlenmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Hemorajik sistit, BK enfeksiyonu, Posttransplant siklofosfomid, akraba dışı nakil

Kaynaklar

1. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, et al. ECIL-6 Group. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother. 2018 Jan 1;73(1):12-21. doi: 10.1093/jac/dkx324. PMID: 29190347.
2. Lam W, Storek J, Li H, Geddes M, et al. Incidence and risk factor of hemorrhagic cystitis after allogeneic transplantation with fludarabine, busulfan, and anti-thymocyte globulin myeloablative conditioning. Transpl Infect Dis. 2017 Jun;19(3). doi: 10.1111/tid.12677. Epub 2017 Apr 17. PMID: 28199755.
3. Kerbaux LN, Kerbaux MN, Bautzer V, et al. Severe hemorrhagic cystitis caused by the BK polyomavirus is associated with decreased survival post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Infect Dis. 2019 Oct;21(5):e13101. doi: 10.1111/tid.13101. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31054192.
4. Imlay H, Xie H, Leisenring WM, et al. Presentation of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 2020 Feb 25;4(4):617-628. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000802. PMID: 32074279; PMCID: PMC7042995.

Tablo 1. Akraba Dışı Nakiller ve BK virüs ilişkisi

	Hasta Sayısı	BK virüs(+) hasta sayısı	Görülme yüzdesi (%)
Akraba İçi Nakiller	135	25	18,5
Akraba Dışı Nakiller	123	38	30,9

	Hasta Sayısı	Hemorajik Sistit Görülen Hasta Sayısı	Görülme Yüzdesi (%)
Kemik iliği	87	3	3,4
periferik kök hücre	215	29	13,4
kemik iliği+ kordon kanı	4	0	0
kemik iliği+ periferik kök hücre	21	4	19,04

■ Enfeksiyöz Komplikasyonlar

SS-41 Referans Numarası: 106

PEDİATRİK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SERVİSİMİZDE FEBRİL NÖTROPENİ VE ENFEKSİYON ATAKLARINDA COVID-19 ENFEKSİYONLARININ ROLÜ

Hakan Sarbay¹, Avni Atay¹, Barış Malbora¹

¹T.C. Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi Çocuk Hematolojisi Ve Onkolojisi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi

Giriş: Dünya çapında yaygınlaşmasına rağmen, COVID-19'un epidemiyolojik ve klinik özellikleri kanserli ve hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) olan çocuklarda tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada ülkemizde pandeminin ilk dört ayında pediatrik hematoloji-onkoloji servisi ve HKHN ünitesinde COVID-19 enfeksiyonu sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyel Method: Şubat-Mayıs 2020 tarihleri arasında COVID-19 pandemisinin ilk 4 aylık döneminde pediatrik hematoloji ve onkoloji servisi ile pediatrik HKHN ünitesinde yatan çocukların enfeksiyon atakları değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları, hemoglobin ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri, solunum yolu enfeksiyon bulguları, kan, katater ve idrar kültürü analizi, PA AC grafisi ve varsa toraks BT sonuçları, COVID-19 PCR analizi sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Değerlendirilen 62 hastanın 35'i (%56) erkek, 27'si (%44) kızdı. Ortalama yaş $\pm$ SS 8.7 $\pm$ 6.3 yıl idi. 22 (%33) hastaya allojenik HKHN, 3 (%4)

hastaya otolog HKHN uygulandı. 4 aylık dönemde toplam 93 enfeksiyon atağı görüldü. 93 enfeksiyon atağının 89'u ateşli nütropeni idi. Enfeksiyon nedeni tespit edilemeyen, solunum sistemi semptomları olan ve uluslararası seyahat öyküsü olan 22 hastadan COVID-19 PCR analizleri gönderildi. Ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı olan ALL tanılı bir hastada COVID-19 enfeksiyonu saptandı. Laboratuvar testlerinde, beyaz kan hücresi sayısının 0,03x10³ / μ L, nötrofil sayısı 0,01x10³ / μ L, lenfosit sayısı 0.02x10³ / μ L, hemoglobin 8,3 g / dL, trombosit sayısı 13x10³ / μ L saptandı. Bilgisayarlı toraks tomografisinde (BT) yaygın infiltrasyonlar mevcuttu (Şekil 1). Hidroksiklorokin (ilk gün 13 mg / kg / gün, 4 gün 6,5 mg / kg / gün), Lopinavir / Ritonavir (300 mg / kg / gün-75 mg / kg / gün) tedavileri başlandı. Solunum sıkıntısı artan hasta yoğun bakım ünitesine alınıp entübe edildi. Tedavinin 8. gününde multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Hastaya tanı konulduğunda diğer hastalarda ve sağlık personelindeki taramalarda COVID-19 enfeksiyonu saptanmadı.

Sonuç: COVID-19 enfeksiyonu çocuklarda erişkinlere göre daha nadir görülmesine rağmen özellikle immünsupresif hastalarda mortalite ile gidebilmektedir. Kanser tedavisi gören veya HKHN yapılan çocuklarda; hasta ve hasta yakınlarının eğitimi en az sağlık personelinin eğitimi ve hastanede alınan tedbirler kadar önemlidir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, pediatrik kanser, HSCT

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-42 Referans Numarası: 107

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTI YAPILAN HASTALARDA PULMONER KOMPLİKASYONLAR

Harun Sivlim¹, Güzin Cinel¹, İkbāl Ok Bozkaya¹, Gökçen Dilşā Tuğcu¹, Özlem Arman Bilir¹, Şerife Mehtap Kanbur¹, Namuk Yaşar Özbek¹

¹Ankara Şehir Hastanesi

Amaç: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) sonrası pulmoner komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Çalışmamızın amacı, pulmoner komplikasyon gelişen hastaların önlenilebilir ve önlenemeyen risk faktörlerini belirleyip, bundan sonra yapılacak olan nakillerde ve gelişebilecek pulmoner komplikasyonlarda mortalite ve morbiditeyi azaltarak en aza indirmektir.

Gereç yöntem: Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi SUAM 2010-2019 yılları arasında HKHT yapılan hastaların dosyaları geriye dönük incelenmiş ve pulmoner komplikasyonlar için risk faktörleri araştırılmıştır.

Bulgular: HKHT yapılan 314 hastadan 130'unda (%41,4) nakil sonrası pulmoner komplikasyon gelişmiştir. 130 hastanın yarısı kız yarısı erkekti. Pulmoner komplikasyonu olan hastaların tanı yaşı ortanca 55,3 ay, nakil yaşı ortanca 100,5 aydı. Hastaların 73'ünde (%56,2) erken dönem, 43'ünde (%33,1) geç dönem, 14'ünde (%10,7) hem erken hem geç dönemde pulmoner komplikasyon geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca enfeksiyöz olup olmama durumu incelendiğinde 104 hastada (%80) enfeksiyöz neden, 8 hastada (%6,2) enfeksiyöz olmayan neden ve 18 hastada (%13,8) hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan neden tespit edilmiştir. Nakil yaşı büyük olanlarda geç dönem, donör tipi allojenik olanlarda, donör haplo-identik olanlarda ve donör yakınlığı akraba dışı olanlarda erken dönem pulmoner komplikasyon gelişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tanı gruplarından immün yetmezlik olanlarda, GVHD hazırlık rejiminde antitimosit globülin (ATG) kullanılan hastalarda, primer hastalığına bağlı pulmoner tutulumu olanlarda, geçirilmiş pulmoner hastalığı olanlarda ve nakil ünitesine akciğer komplikasyonu ile devredilenlerde erken dönem pulmoner komplikasyon oranı anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Hazırlık rejimi AML ve ALL özelinde incelendiğinde busulfan alanlarda TBI alanlara göre anlamlı derecede pulmoner komplikasyon gelişimi yüksek tespit edilmiştir. Enfeksiyöz olmayan komplikasyonlardan en fazla bronşiolitis obliterans tespit edilmiştir. Tanı grupları karşılaştırıldığında enfeksiyöz/enfeksiyöz olmayan pulmoner komplikasyon gelişimi açısından aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Enfeksiyöz pulmoner komplikasyonların tanı anında ağır nütropeni olma oranı anlamlı derecede yüksektir. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların %43,8'inde aynı anda başka bir organda GVHD birlikteliği vardır. Enfeksiyöz olmayan grupta GVHD görülme sıklığı

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Özellikle kronik cilt, kronik ağız mukoza, kronik göz GVHH'si anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların nakil öncesi spirometri değerleri geçirmeyenlerden daha düşük olup izlemde FEV1 %, FVC %ve FEF 25-75 %'in ay ay yapılan karşılaştırmasında da pulmoner komplikasyon geçirenlerde değerlerin diğer gruba göre yine anlamlı derecede düşük seyrettiği gösterilmiştir. Çok değişkenli regresyon analizinde tanıdan nakile kadar geçen süre, CD34>5x106 ve GVHH profilaksisi verilmemesinin HKHT sonrası pulmoner komplikasyonların gelişimini öngörmeye etkili olduğu gösterilmiştir. 17 hastada bronşiolitis obliterans (BO) gelişmiş ve bu hastaların tanı ve nakil yaşları istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük bulunmuştur. BO'da başka organda birlikteliği GVHH anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların %32,3'ü pulmoner komplikasyon veya başka bir nedenle kaybedilmiştir.

Sonuç: HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişimi önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup hastanın primer hastalığı, nakil ve donörün özellikleri, akciğerin nakil öncesi ve sırasındaki durumu, hazırlık rejiminde kullanılan tedaviler, GVHH varlığı gibi birçok etken birlikte çeşitli pulmoner komplikasyonlar için risk faktörleridir. Hastaların tüm bu özelliklerinin bilinmesi pulmoner komplikasyonların gelişiminin önlenmesinde ve erken müdahaleler için gereklidir.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, pulmoner komplikasyonlar, erken ve geç dönem pulmoner komplikasyonlar, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar, GVHH, SFT

■ Pediatrik Konular

SS-43 Referans Numarası: 108

BİR YAŞ ALTI İNFANT HASTALARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU;TEK MERKEZ DENEYİMİ

Fatma Demir Yenigurbuz¹, Didem Atay¹, Burcu Akıncı¹, Arzu Akçay¹, Gülyüz Öztürk¹

¹Acıbadem Mehmetali Aydınlar Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojik Bilim Dalı, Altunizade Hastanesi Pediatrik Kit Bölümü

Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) pek çok malign ve nonmalign hastalık için hayat kurtarıcı ve küratif tedavi yöntemidir. İnfantlarda özellikle de 1 yaş altında nakil yapılan hasta sayısı diğer yaş gruplarına göre daha azdır. Burada allojeneik HKHT yapılan 1 yaş ve altındaki infantlarda nakil endikasyonları, komplikasyonlar ve sağkalımın değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar - Yöntem: Nisan 2011 – Aralık 2020 tarihleri arasında allojeneik kök hücre nakli yapılmış olan toplam 600 hastadan 1 yaş ve altında nakil olan toplam 48 hasta bu retrospektif çalışmaya dahil edildi.

Sonuçlar: Hastaların transplantasyon median yaşı 8 ay (2.5-12 ay) olup, E/K oranı 1.18 bulundu. Tanıdan transplantasyona kadar geçen median zaman 4 ay (1-12 ay)'dı. Tanılara bakıldığında 27 hastaya (%56) immün yetmezlik (ağır kombine immünyetmezlik: n=15; hemofagositik lenfositosis: n=9, kronik granüloematöz hastalık: n=1, Wiscott-Aldrich sendromu: n=2), 21 hastaya (%44) immün yetmezlik dışı nedenlerle (genetik metabolik hastalık: n=10, malignite: n=5, hemoglobinopati: n=6) nakil yapılmıştı. Öndört hastaya tam uyumlu kardeşten, 7 hastaya tam uyumlu akraba vericiden, 10 hastaya tam uyumlu akraba dışı vericiden, 17 hastaya ise haploidentik (anne-baba) kök hücre transplantasyonu yapılmıştı. Median izlem süresi 29 aydı (1-118 ay). Primer graft yetersizliği 5, sekonder graft yetersizliği 3 hastada görüldü. Toplam 19 hasta nakil sonrası komplikasyonlar ve relaps nedeniyle kaybedildi (nakil ilişkili komplikasyonlar: n=11, relaps n=1, progresif hastalık: n=7). Nakil sonrası ilk 100 günlük dönemde kaybedilen 11 hastanın 7'sinde transplant ilişkili komplikasyonlar, 4'ünde hastalık progresyonu mevcuttu. Genel sağkalım post transplant ilk 100 gün için %77.1, ilk 1 yılda %62.1, takip sonu 10 yılda %58.4 olarak bulundu. Malignite ve hemoglobinopati tanılı ile yapılan hastaları çıkartıp hastaları transplantasyon zamanındaki yaşına göre 2 gruba ayırdığımızda (grup 1 ≤6 ay, grup 2 > 6 ay) iki grup arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.39). Grup 1'deki hastalar için post transplant ilk 100 gün için %68.8, ilk 1 yılda %50, takip sonu 6 yılda

%50 olarak bulundu. Grup 2'deki hastalar için post transplant ilk 100 gün için %81, ilk 1 yılda %65.8, takip sonu 6. ve 10 yılda %57.6 olarak bulundu.

Tartışma: İnfantlarda nakil endikasyonları çok çeşitli olup büyük çoğunluğunu genetik metabolik hastalıklar ve immün yetmezlikler oluşturmaktadır. Bizim hasta grubumuzun da büyük çoğunluğunu oluşturan immün yetmezliklerde özellikle ağır kombine immün yetmezlikte; tanı konulur konulmaz, ciddi enfeksiyonlar olmadan nakil yapmanın prognoz üzerine son derece olumlu etkisi vardır. Tam uyumlu donörün bulunamadığı durumlarda zaman kaybedilmemeli alternatif olarak haploidentik kök hücre transplantasyonu planlanmalıdır. Nakil başarısını etkileyen; hastalık durumu, donör tipi, graft versus host hastalığı gibi pek çok etken mevcuttur ancak infantlarda yapılan nakil sayısı az olduğundan yaşam oranları, geç yan etkilerin değerlendirilmesi için daha çok sayıda hasta ile yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Infant, kök hücre, allojeneik nakil

■ Multipl Myelom

SS-44 Referans Numarası: 111

MULTİPLE MYELOM'DA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ HAZIRLAMA REJİMİ OLARAK YÜKSEK DOZ MELFALAN'A BUSULFAN EKLENMESİNİN SONUÇLARI-TEK MERKEZ DENEYİMİ

Cemaleddin Öztürk¹, Muhammed Yılmaz¹, Ekin Kırkalı¹, Hülya Yılmaz¹, Derya Koyun¹, Bülent Karakaya¹, Gül Yavuz¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Günhan Gürman¹

¹Ankara Tıp Fakültesi Hematoloji Bd

Giriş: Multiple Myelom'da (MM) yüksek doz melfalan (Mel200) ile yapılan olog kök hücre nakli tedavinin temel yapı taşı olmaya devam etmektedir. Yeni tanı MM'da yüksek doz melfalan busulfan (Bu-Mel) eklenmesinin tedavi etkinliği sınırlı sayıda çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre Bu-Mel'in etkinliği bir çalışmada progresyonsuz sağkalım açısından daha üstün görünürken bir başka çalışmada Mel200'e üstünlüğü gösterilememiştir. Bu retrospektif analizin hedefi, birinci ve ikinci olog kök hücre nakli (OKHN) olan hastaların Bu-Mel hazırlama rejimi ile tedavi sonuçlarını araştırmaktır.

Metot ve Hastalar: Mayıs 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında merkezimizde Bu-Mel hazırlama rejimi ile OKHN olan toplam altı hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalarda, ardışık 3 gün busulfan 3.2mg/kg/gün dozundan intravenöz olarak ve bir gün melfalan 140mg/m2 intravenöz olarak uygulanmıştır. Hastalarda, serum busulfan düzeyi takibi yapılarak AUC hedefi 1000-1200 µmol/L.dk olarak ayarlandı. Hastalarımızın nakil sonrası medyan takip süresi 10.9 (1.1-19.8) aydır. Hastaların medyan yaşı 45.5 (38-61) yıldır. Hastaların beşi erkek, biri kadındır.

Sonuçlar: Hastaların immünglobin ve hafif zincir tipi, nakil öncesi alınan medyan tedavi sayıları, ISS evreleri, ECOG skoru, FISH özellikleri, nakilden önceki tedavi yanıtı, nakil sonrası tedavi yanıtı, yatış süreleri, nötrofil ve trombosit engraftman süreleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların medyan progresyonsuz sağkalım süresi 9.4 ay olarak bulunmuştur. Hastaların hiç birinde tiflit gelişmezken, üçünde nakil sonrası ilk 100 günde CMV reaktivasyonu gelişmiş, bir tanesinde ise invazif akciğer aspergillozisi gelişmiştir. Hastaların beş tanesinde TPN ihtiyacı olmuş ve 3 tanesinde grade 3-4 mukozit gelişmiştir.

Tartışma: Yüksek doz melfalan, fit multiple myelom hastalarının tedavisinde en önemli yapı taşlarından biridir. Busulfan'ın melfalan ile bazı hematolojik malignitelerde sinerjistik anti-kanser özelliğini gösteren çalışmalar, Bu-Mel kombinasyonunun olog kök hücre nakil öncesi hazırlık rejimi olarak kullanılmasında cesaret verici olmuştur. ¹ Bashir ve ark. Bu-Mel kombinasyonunun, Mel200'e kıyasla yeni tanı MM'da daha uzun PFS sağladığını göstermişlerdir. ² Çalışmamızdaki hastaların hepsinin relaps refrakter hastalar olması ve üç hastanın ikinci kez olog kök hücre nakil olduğu düşünüldüğünde, elde edilen yaklaşık 9 aylık PFS sonucu, yapılacak kıyaslamalı çalışmaların olumlu sonuçlarına dair bir ip ucu olabilir.

Anahtar kelimeler: Multiple myeloma, hematopoietic cell transplantation, busulfan, melfalan

Kaynaklar

1. Teo EC, Valdez BC, Ji J, et al. Synergistic cytotoxicity of busulfan, melphalan, gemcitabine, panobinostat, and bortezomib in lymphoma cells. *Leukemia & lymphoma* 2016;57:2644-52.
2. Bashir Q, Thall PF, Milton DR, et al. Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haemopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 2019;6:e266-e75.

Tablo 1 Hastaların özellikleri

Özellik	Yaş	Cins	Ig Tipi	ISS	FISH	Tx Sayı	Tx Öncesi Hastalık Durumu	Tx Sonrası Yanıt	Tx Öncesi Aldığı Tedavi Sayısı	Nöt. Eng. Günü	Trom. Eng. Günü	Yatış Süresi
Hasta1	38	E	IgG-κ	1	t(4-14), del(13q), -8, dup(1q), +7	2	PD	CR	5	35	42	39
Hasta2	38	E	H2-A	2	NA	1	PR	PR	2	11	10	15
Hasta3	54	E	IgG-λ	2	NA	1	PR	CR	2	21	42	78
Hasta4	61	E	IgG-λ	2	del(13q)	2	VGPR	VGPR	6	11	9	14
Hasta5	44	E	IgA-λ	1	Normal	2	VGPR	CR	2	12	10	12
Hasta6	49	K	IgG-κ	2	+8, del(13q)	1	SD	NA	3	10	9	12

■ Enfeksiyöz Komplikasyonlar

SS-45

Referans Numarası: 112

MELFALAN JENERİKLERİ ARASINDAKİ TİFİLİT YAN ETKİ SIKLIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI

Nebahat Öztürk¹, Hülya Yılmaz², İrem Alkan Tekeş², Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Meltem Kurt Yüksel¹, Pervin Topçuoğlu¹, Selami Koçak Toprak¹

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

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş: Kemoterapötik ilaçların birçok yan etkisi olmakta. Bu yan etkilerin bazıları sadece yaşam kalitesini bozarken, bazıları ciddi mukozit sonucu sepsise kadar uzanan sekonder enfeksiyonlarla sonuçlanabilir(1). Nötropenik enterokolit bu komplikasyonlardan biridir.Esas olarak nötropenik hastalarda ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden, nekrotizan bir enterokolittir(2). Sitotoksik ilaçlar veya diğer yollarla mukozal hasar, derin nötropeni ve mikroorganizmalar tarafından invazyona karşı bozulmuş konak savunması gibi faktörler patogeneze sorumlu(3,4).Çekum genellikle etkilenir ve süreç sıklıkla çıkan kolon ve terminal ileuma uzanır, ilk belirti ateş ve karın ağrısıdır (5,6). Bazı kemoterapötiklerin mukozit etkisi daha fazladır. Antibakteriyel ilaç yan etkilerinde jenerikler arasında farklılık olduğunu gösteren çalışmalar olsa da, kemoterapötikler arasında böyle bir karşılaştırma yapılmamıştır. Bu çalışma melfalanın jenerikleri ile tifilit yan etkisi sıklığı arasında farklılığı araştırmak için yapılmıştır.

Materyal-Metod: Temmuz 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi, erişkin kemik iliği transplantasyon ünitesinde yatan hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Melfalan kullanan multiple miyelom ve BEAM protokolü ile hazırlanan lenfomalı hastalar çalışmaya dahil edildi. Toplamda 100 hasta dosyası ve kayıt sistemi retrospektif olarak incelendi.

Bulgular :Hastalarda toplamda 4 farklı firmaya ait melfalan etken maddeli ilaç kullanıldı.Hastaların %75'i (n=75) multiple miyelom tanılıydı, kalanlar hodgkin lenfoma ve non-hodgkin lenfoma tanılı hastalardan oluşmaktaydı. Görüntüleme yöntemi (Bilgisayarlı tomografi veya ultrasonografi) ve klinik olarak hastaların %17'sinde (n=17) tifilit saptanmışken, %16'ında klinik olarak tifilit düşünülmüş ancak görüntülemeye kanıtlanamamıştır. Toplamda 33 hasta tifilit tedavisi almış olup, bunların %54'ünün aynı jenerik melfalanı kullandığı görülmüştür. Hasta sayıları ve jenerikler Tablo1'de özetlenmiştir.

Sonuç: Kliniğimizde belli dönemlerde tifilit vakalarında artış olması üzerine yapılan incelemede, olguların yarısından fazlasının Kanada meşei melfalan ile olduğu görüldü. Her olgu için advers etki formu doldurulup diğer markaların kullanımına ağırlık verildi.Tifilit vakaları melfalan etken maddeli ilacın yan etkisi olduğundan hala görülmekte ancak sıklığı azalmış olarak gözlenmektedir.

Anahtar kelimeler: Tifilit, melfalan

Kaynaklar

- 1- Jensen, S. B., & Peterson, D. E. (2014). Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research. *Journal of oral pathology & medicine*, 43(2), 81-90.
- 2-Ranjbar, S., Seyednejad, S. A., Zakeri, S. E., Rezaeizadeh, H., & Rahimi, R. (2021). Probiotics for Prophylaxis and Management of Breast Cancer: Preclinical and Clinical Evidence. In *Probiotic Research in Therapeutics* (pp. 159-189). Springer, Singapore.
- 3-Urbach, D. R., & Rotstein, O. D. (1999). Typhilitis. *Canadian journal of surgery*, 42(6), 415.
- 4- Abu-Sbeih, H., Ali, F. S., Chen, E., Mallepally, N., Luo, W., Lu, Y.,... & Wang, Y. (2020). Neutropenic enterocolitis: clinical features and outcomes. *Diseases of the Colon & Rectum*, 63(3), 381-388.
- 5-Katz, J. A., Mahoney Jr, D. H., Fernbach, D. J., Wagner, M. L., & Gresik, M. V. (1990). Typhilitis. An 18-year experience and postmortem review. *Cancer*, 65(4), 1041-1047.
- 6- Erturk, U. S., Turak, E. E., Kaynar, L., & Fadel, E. (2020). Current Approach to Neutropenic Enterocolitis. *Erciyes Medical Journal*, 42(2), 119-121.

Tablo 1. Melfalan jenerikleri ve hasta sayıları				
Hasta Sayısı	Menşei	Tifilit vaka sayısı	Tifilit şüpheli vaka sayısı	
37	Kanada	10	8	18
44	Hollanda	6	3	9
16	İngiltere	0	4	4
3	Almanya	1	1	1

■ Deneyisel Kök Hücre Nakli

SS-46

Referans Numarası: 113

FARE-İNSAN XENOGRAFT HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ MODELİNDE VPA VE/VEYA NAM İLE EKSPANDE EDİLMİŞ HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRELERİN ENGRAFMAN KINETİKLERİ

Eylül Turan¹, Emine Begüm Gençler Öncül¹, Hasan Yalın Akın¹, Mahsa Yousefzadeh¹, Murat Çağan², Mehmet Murat Seval³, Klara Dalva⁴, Pınar Yurdakul Mesutoğlu², Mehmet Sinan Bektaş², Meral Bektaş^{1,4}

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kordon Kanı Bankası

²Hacettepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

³Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

⁵Istinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Giriş: Kordon Kanı Hematopoietik Kök Hücre (HKH)'leri,erişkin HKH'lere oranla daha yüksek proliferatif özellikte olmaları ve 1 log daha az sayıda CD34/kg dozunda uygulanmaları nedeniyle erişkin HKH nakillerine oranla daha geç engraftman ve enfeksiyon riskine yol açmaktadır.Bu sorunu aşmak için son yıllarda Valproik asit (VPA) ve Nikotinamid (NAM) veya sentetik küçük moleküller aracılığı ile ex vivo ekspansiyon çalışmaları faz-III klinik araştırma düzeyine doğru ilerlemiştir. Ankara Üniversitesi Kordon Kanı Bankası 2010'dan beri Türkiye'nin FACT-NETCORD tarafından akredite olan tek akraba dışı kordon kanı bankasıdır.1600'ü aşkın üniteden ikisi yurtdışı olmak üzere 35 KK HKH nakli gerçekleştirilmiştir. Birimimizde VPA ve NAM kullanılarak CD34 havuzunda 353 kata kadar ekspansiyon başarılmıştır. Bu bildiride ex vivo ekspande HKH'ler ile xenograft fare HKH nakil modelinde engraftman sonuçlarımız sunulacaktır.

Materyal-Metot: Çalışmada Ankara Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerinde takipli annelerden onam alınmış KK saklama kriterlerine uymayan (V<70 ml ve TNC <100x10⁷) toplam 10 KK dahil edilmiştir. MACS CD34 MicroBead Kit-UltraPure(Miltenyi Biotec) ile izole taze KK'dan 24-kuyulu plaklar içe-risinde 3.500 CD34/kuyu olacak şekilde CC100 sitokin kokteyli (StemCell Technologies) varlığında VPA(1mM) ve/veya NAM(5mM) ve VPA+NAM eklenerek kültürler sırasıyla 8,21 ve/veya 21 gün boyunca 37°C'de ve %5 CO₂'de ekspande edilmiştir.Hücreler,8-12 haftalık NOD.Cg-Prkd^{csid} IL2rg^{tmWjl/Sz} (NSG) farelere 200 cGy gamma ışınlamadan 24 sa sonra 200 µl DPBS içinde süspansiyon olarak 1x10⁵CD34+ hücre 8. ve 21.günlerde intravenöz nakledilmiştir. Her 3-7 günde bir periferik kan örneğinde Thoma'da tam kan sayımları yapılmıştır. Farelerden alınan kanlarda,4.

haftadan itibaren kimerizm analizi için humanCD45 ve mouseCD45 antikorları ile akım sitometri cihazında değerlendirilmiştir(Şekil 1).

Sonuç: Sıvı kültürde ekspande edilen 1×10^5 CD34+ hücre NOD.Cg-Prkdc^{scid} IL2rg^{tmWjl/Sz} (NSG) farelere, 4 adet direkt izolasyon sonrası, 6 VPA sonrası, 3 adet 8 gün sitokin varlığında, 6 NAM, 7 VPA+NAM, 3 adet 21 gün sitokin varlığında olarak toplam 29 fareye nakledilmiştir.8 günlük kültürde ekspansiyon kat sayıları VPA, VPA+NAM ve sitokin grubu için sırasıyla; ortalanca 21(1-119), 16(3-121), 24(3-67) olarak hesaplanmıştır.21 gün süreli ekspansiyon sonuçları ise NAM için 20 (6-61);VPA+NAM için 68 (35-435) ve sitokin grubu için 26(4-76)'dır. Farelerin nakil öncesi, nakil sonrası ve izleyen 3. ve 7.günlerde alınan ve sayılan tam kan sayımları Şekil 2'de VPA (ortalanca değer 7 gün) ve/veya NAM (ortalanca değer 10 gün) ile daha hızlı normal değerlere döndüğünü göstermektedir. Dördüncü hafta kimerizm değerleri de ekspande örneklerde %1,8-5,89 aralığında saptanmıştır.Xenograft nakilleri için bu başarılı bir değerdir.Kimerizm değerlerinin,VPA ve/veya NAM ile ekspande edilen nakillerde sadece sitokinle ekspande edilenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

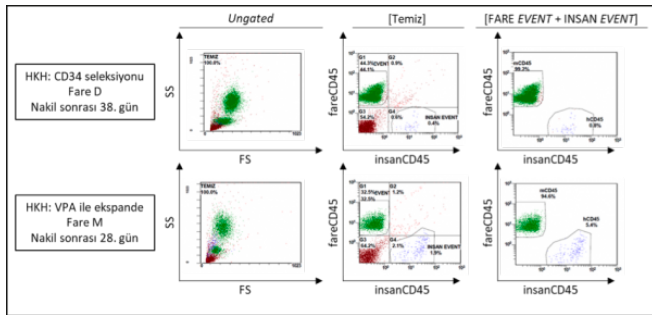
Tartışma ve Yorum: *In vitro* ekspansiyon ile ortalanca 24(1-435) kat çoğalan CD34 hücrelerle yapılan fare xenograft nakillerinde insan HKH'lerinin engraftmanı kimerizm yöntemi ile 24.-45.günlerde saptanabilmektedir. Kullanılan hazırlama rejimi non-miyeloablatif olduğu için nötrofil engraftman kinetikleri değişiklik göstermektedir.Direkt izolasyon sonrası veya sitokin ile ekspansiyona oranla nötrofil engraftman hızları VPA(ortalanca değer 7.gün) ve/veya NAM(ortalanca değer 10.gün) ile daha hızlanmış olduğu Şekil 2'de görülmektedir.

VPA'nın klinikte kullanılan ruhsatlı bir anti-epileptik ilaç olması, lösemi tedavisindeki etkinliği,NAM'ın keza bilinen etkin vitamin özelliği bu uygulamanın güvenilirliği konusunda yeterli güveni sağlamaktadır.Ayrıca çalışmamızda ilk kez VPA+NAM birlikteliğinin sıvı kültürde 21.günde etkinliği *in vitro* ve *in vivo*'da gösterilmiştir. Bulgularımız KK HKH'lerinin *ex vivo* çoğaltılarak *in vivo* nakledildiğinde engraftmanı hızlandırabileceğini kanıtlamaktadır.

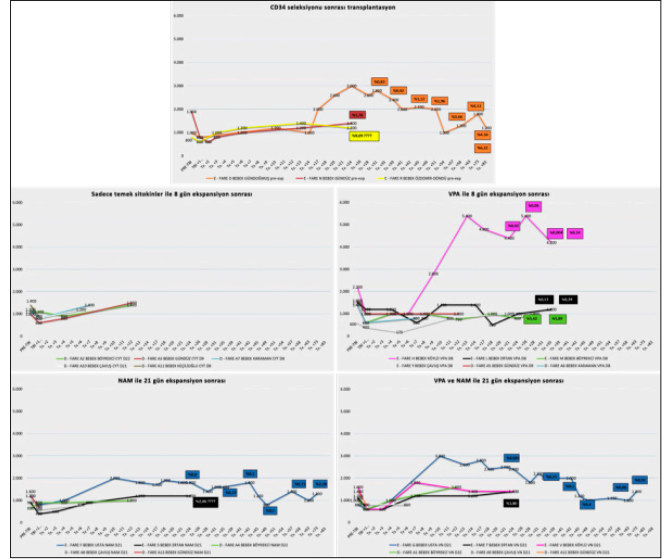
Anahtar kelimeler: Kordon kanı, Hematopoietik kök hücre nakli, NSG fare modeli, CD34 ekspansiyon, Kimerizm

Kaynaklar

- Mayani, Hector, vd. "Cord blood research, banking, and transplantation: achievements, challenges, and perspectives." Bone marrow transplantation 55.1 (2020): 48-61.
- Mahmud, Nadim, vd. "Differential effects of epigenetic modifiers on the expansion and maintenance of human cord blood stem/progenitor cells." Biology of Blood and Marrow Transplantation 20.4 (2014): 480-489.
- Vulcano, Francesca, vd. "Valproic acid affects the engraftment of TPO-expanded cord blood cells in NOD/SCID mice." Experimental cell research 318.4 (2012): 400-407.
- Chaurasia, Pratima, vd. "Epigenetic reprogramming induces the expansion of cord blood stem cells." The Journal of clinical investigation 124.6 (2014): 2378-2395.
- Peled, Tony, vd. "Nicotinamide, a SIRT1 inhibitor, inhibits differentiation and facilitates expansion of hematopoietic progenitor cells with enhanced bone marrow homing and engraftment." Experimental hematology 40.4 (2012): 342-355.



Şekil 1. CD34 seleksiyonu takiben (üst) ve VPA ile 8 gün ekspande edildikten sonra (alt) farelere nakledilen hücrelerin kimerizm oranları, insanCD45+ hücre popülasyonunun, insan ve fare CD45+ hücrelerin toplamına bölünmesiyle elde edilmiştir.



Şekil 2. Farelerin nakil öncesi, nakil sonrası ve izleyen 3. ve 7. günlerde alınan ve sayılan tam kan sayımları

Pediyatrik Konular

SS-47

Referans Numarası: 114

İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ÇOCUK ONKOLOJİ VE KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU MERKEZİ'NİN 30 YILLIK DENEYİMİ

Zuhal Önder Siviş¹, Deniz Kızmaçoğlu¹, Berna Atabay¹, Meral Türker¹, Haldun Öniz¹

¹Izmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji Ve Kemik İliği Transplantasyonu Merkezi

Hematopoietik kök hücre nakli çocukluk yaş grubunda birçok maliyın ve beniyın hastalıkta tek kúratif ya da alternatif tedavi seçeneğidir. Son yıllarda, destek bakım yöntemlerinin gelişmesi, tedavi endikasyonlarının netleşmesi ve komplikasyonların daha iyi anlaşılması sonucu daha yüksek oranda yüz güldürücü sonuç elde edilmektedir.

Bu çalışmada, Sosyal Sigortalar Kurumu bünyesinde Ege Bölgesinde ve Türkiye'de ilk çocuk KİT ünitesi olarak Doç. Dr. Suat Çağlayan tarafından kurulmuş olan merkezimizde 1991 yılından bugüne kadar geçen 30 yıllık süreçte yapılmış olan otolog ve allojenik kök hücre nakillerinin gözden geçirilmesi amaçlandı.

Merkezimizde ilk naklin yapıldığı 28.02.1991 tarihinden bugüne kadar 62'si beniyın, 71'i maliyın hastalığı olan 133 hastaya 14'ü ikinci kez olmak üzere toplam 147 nakil yapıldı. Hastaların 73'ü (%55) erkek, 60'ı (%45) kız idi.Yapılan 147 kök hücre naklinin 105'i (%72) allojenik, 42'si (%28) otolog nakildi. Allojenik nakillerin tamamı tam uyumlu aile içi vericilerden yapıldı. Vericilerin 89'u (45'i kız, 44'ü erkek) kardeş, 8'i anne ve 8'i baba idi.

Beniyın nakil grubunda başta 35 hastada 45 nakil ile talasemi major gelmekteydi. Bunu fankoni aplastik anemisi (9 hasta), osteopetrozis (5 hastada 6 nakil), aplastik anemi (4), amegakaryositik trombositopeni ve ağır kombine immün yetmezlik (SCID) (2'şer hasta) ve Dimond-Blackfan anemisi, Griscelli sendromu, Omenn sendromu, Konjenital nötropeni ve adrenolökodistrofi hastaları (biri hasta) izliyordu. Maliyın nakil grubunda ise başta nöroblastom (15 hasta) bulunuyordu. Ardından AML (13 hasta 14 nakil), ALL(13 hasta), hodgkin lenfoma (5 hasta 6 nakil), hodgkin dışı lenfoma (5 hasta), MDS (4 hasta 5 nakil), rabdomyosarkom (4 hasta), KML (3 hasta), hemofagositik lenfositosis (2 hasta) ve nazofarinks karsinom, ewing sarkomu, glioblastome multiforme, nüks bilateral retinoblastom ve bilateral retinoblastom sonrası sekonder AML, fibrosarkom ve osteosarkom (biri hasta) gelmekteydi. Bu gruptaki nakillerin 42'si (2'si çift) otolog, 32'si (biri çift) allojenik nakildi.

Kök hücre kaynağı, allojenik nakillerin 89'unda (%84,8) kemik iliği (Kİ), 11'inde (%10,5) periferik kan (PBSC), 5'inde (%4,7) ise kordon kanı ile birlikte Kİ idi. Otolog nakillerde kaynak 15 (%35,7) hastada Kİ, 22 (%52,4) hastada PBSC ve 5 (%11,9) hastada PBSC ve Kİ idi.Hastalarda ortalama 18

günde nötrofil engraftmanı ve ortalama 33 günde trombosit engraftmanı olduğu görüldü. Maliyen hastalara yapılan nakillerden 32'sinde hastalar yaşarken 42'sinde kaybedildi. Hasta kayıplarının büyük kısmını hastalık tekrarı ya da ilerlemesi (25 hasta) oluşturmaktaydı. Daha sonra enfeksiyon (8 hasta), venookluziv hastalık (VOD) (2 hasta), engraftman olmaması, kanama, toksik ve verici kökenli lösemi gelişmesi sonucu idi. Benign gruptaki 73 nakilin 60'ında hastalar yaşarken 13'ünde kaybedildi. Ölümünün 7'si enfeksiyona bağlı iken diğerleri trombosit alloimmünizasyonu, graft rejeksiyonu ve evde nedeni bilinmeyen ani ölüm sonucu idi. İkinci nakil yapılan 14 hastanın 9'u yaşarken, 5'i kaybedilmişti.

Anahtar kelimeler: çocuk, allojeneik kök hücre nakli, olog kök hücre nakli

■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-48

Referans Numarası: 116

NAKİL YAPILAN VE YAPILMAYAN YÜKSEK RİSKLİ KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ HASTALARININ SONUÇLARININ YENİLİKÇİ HEDEF TEDAVİLER DÖNEMİNDE KARŞILAŞTIRILMASI

Pelin Aytan¹, Mahmut Yeral¹, Çiğdem Gereklioğlu¹, Mutlu Kasar¹, Nurhilal Büyükkurt¹, Süheyl Asma¹, Aslı Korur¹, İlknur Kozanoğlu¹, Hakan Özdoğu¹, Can Boğa¹

¹Adana Başkent Üniversitesi Erişkin Kemik İliği Nakil Merkezi

Kronik lenfositik lösemi(KLL) en sık görülen erişkin lösemisidir(1). Güncel hedef tedaviler altında hastalığın cevabında anlamlı gelişmeler olmuştur. Tahmin edilen sağkalım tanıdan itibaren 18 ay ile 10 yıl arasında değişmekte olup(2) 5 yıllık tahmin edilen sağkalım %84'tür(3). Heterojen bir hastalık olup tedavi stratejileri risk grubuna ve hastalığın semptomatik olup olmamasına göre değişir. Yeni tanı almış hastalarda kemoimmunoterapi ile iyi yanıtlar alınmasına rağmen yüksek risk grubundaki hastalarda ilerleyici hastalık hızla gelişir ve tanıdan 2-3 yıl sonra ölümle sonuçlanabilir(4-5). Randomize olmayan çalışmamızda merkezimize tedavi için başvuran KLL hastalarımızda AKHN yapılanlarla yapılmayanları karşılaştırmayı amaçladık.Demografik ve klinik özellikler ve sağkalım oranları karşılaştırılmıştır.

Materyal-Metod: Adana Başkent Üniversitesi kemik iliği nakil merkezine Ocak 2007–Mart 2019 yılları arasında başvuran yüksek risk grubundaki 33 KLL hastası retrospektif tek merkezli randomize olmayan çalışmaya alındı. Formlarımız JACIE ve EBMT akreditasyon kriterlerine uygun olarak düzenlendi. Merkezimiz etik kurul onayı alındı (KA19/274).JACIE akredite nakil merkezi olarak erken evre asemptomatik KLL hastalarında bekle ve takip et yaklaşımı uygulanır. Merkezimizde hastalarımız 3 EBMT konsensus kriterleri olan TP 53 anormallliği olan semptomatik hastalık, fludarabin refrakter hastalık ve erken intensif tedavi sonrası erken relapstan(6) en az birini karşılıyorsa AKHN düşünülmektedir. ECOG(0-1) olması da ilave kriterimizdir. AKHN 13 yüksek riskli KLL hastasına uygulandı. HLA tam uyumlu akraba donörlerden periferik kök hücre nakli uygulandı. Hazırlama rejimi myeloablative olup Busulfan 9,6mg/kg, fludarabin 125 mg/m², antitimosit globülin 30 mg/kg uygulandı. Donöre 4 gün 2x5mg/kg GCSF uygulandı. Graft versusu host hastalığı(GVHD) profilaksisi için -2.günde hastaya siklosporin 3 mg/kg/gün başlandı. Metotreksat 2,4,8. günler 8mg/m² uygulandı. KLL'de yüksek GVHD riski nedeni ile nakil sonrası +3 ve +4. Günlerde toplam 60mg/kg siklofosfamid verildi. Yirmi nakil olmayan hastamızın 7'sinde tam uyumlu donör bulunamamış, 13 hastamız da nakil olmak istememiştir. Nakil olmayan hastalarımızda relaps halinde rituksimab+bendamustin ya da R-FC veya ibrutinib verilirken nakil olmuş hastalarımıza relaps durumunda rituksimab+DLI v ibrutinib verilmiştir. Minimal kalıntı hastalık sınır düzeyimiz %0,1dir.

Sonuçlar: Demografik ve klinik özellikler açısından nakil olan ve olmayan hastalarda tanı-tedavi zamanı dışında anlamlı fark saptanmamış olup nakil grubunda bu süre daha kısa bulunmuştur. Nakil olan ile olmayanlar arasında tahmin edilen toplam sağkalım(TS) 72,6±15(%95 CI,43,1-102) ve 84,3±13 (%95CI,58,9-109) (p=0.563). 2 ve 5 yıllık TS oranları nakil olmayanlarda %90 ve %40, nakil olanlarda %91,7 ve %57,3 idi. İbrutinib kullanan hastalar karşılaştırıldığında nakil olmayan grupta tahmin edilebilen TS nakil yapılan gruptan daha uzundu. Ancak bu fark anlamlı değildi (93,0±20,8'e karşı 59,0±11,9;p=0,0820). İbrutinib kullanmayan nakil

grubunda tahmin edilebilen TS nakil olmayan gruptakinden daha uzun bulundu ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (86,0±17,5a karşı 47,4±6,1ay;p=0,0810). Nakil, relaps ve Binet evrelemesi toplam sağkalımın bağımsız belirleyicileri olarak bulundu. AKHN TS'i anlamlı olarak uzatıp Binet evreC ve relaps TS'i anlamlı olarak azaltmıştı.

Tartışma: AKHN'nin KLL'de güncel tedaviler altında rolünü değerlendirmek için yüksek riskli KLL hastalarının TS ve progresyonsuz sağkalım sonuçlarını nakil yapılan ve çeşitli nedenlerle yapılamayan hastalarda karşılaştırdık. Nakil yapılan grupta ibrutinib kullanmayan hastalarda tahmini kümülatif TS nakil olmayan grupta ibrutinib kullanmayan hastalara göre daha iyiydi. Nakilin ilave güncel tedavi almayan hastalarda sağkalımı arttırıp ancak nakil olmayan hastalarda güncel tedavi eklendiğinde nakil grubu ile karşılaştırılabilir olmaktadır.

Anahtar kelimeler: lösemi, allojeneik nakil, ibrutinib,kök hücre,kemoimmunoterapi

Kaynaklar

1. Chen PH, Ho CL, Lin C, et al. Treatment outcomes of novel targeted agents in relapse/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Med. 2019;8(5). doi:10.3390/jcm8050737
2. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M; Group EGW. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6:v50-54. doi:10.1093/annonc/mdr377
3. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2019. Accessed January 2019. https://www.cancer.net/cancertypes/leukemia-chronic-lymphocytic-cll/statistics.
4. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood. 2014;123(21):3247-3254. doi:10.1182/blood.2014-01-546150
5. Rai KR. The natural history of CLL and new prognostic markers. Clin Adv Hematol Oncol. 2008;6(5):4-5; quiz 10-12.
6. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. Leukemia. 2007;21(1):12-17. doi:10. 1038/sj.leu.2404441

■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-49

Referans Numarası: 117

IN VİTRO SEMİSOLİD AGAR VEYA SIVI KÜLTÜR KOŞULLARINDA VPA VE NAM GİBİ KÜÇÜK MOLEKÜLLER ARACILIĞI İLE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE EKSPANSİYONU KİNETİKLERİ

Klara Dalva¹, Hasan Yalın Akın², Emine Begüm Genç Öncül², Eylül Turasan², Mahsa Yousefzadeh², Erdal Şeker³, Hasan Süt³, Murat Çağan⁴, Pınar Yurdakul Mesutoğlu⁵, Meral Bektaş¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Abd

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kordon Kanı Bankası

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Abd

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Abd

⁵İstince Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Abd

⁶Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Abd

Giriş: Hematopoietik kök hücre (HKH) nakli, hematolojik hastalıklarda uygulanan etkili bir tedavi yöntemidir. Hastalar ve HKH Kaynakları arasındaki bireysel farklılıklar, nakil başarısında etkili olmaktadır. Diğerlerine kıyasla daha az sayıda ve primitif HKH içeriği olan kordon kanı (KK) nakillerinde ise bu farklılıklar daha çok ön plandadır. Günümüzde birçok farklı molekül ile KK ekspansiyon yöntemleri geliştirilmektedir. Valproik asit (VPA) ve nikotinamid (NAM), HKH ekspansiyonunda etkili küçük moleküllerdir. Grubumuzda bu moleküllerin sıvı HKH kültürüne ayrı veya birlikte eklendiklerinde yüksek düzeylerde ekspansiyon sağlayabildikleri daha önce gösterilmiştir. Ancak KK örnekleri arasındaki farklılıklar nedeniyle ekspansiyon düzeylerinde ve in vitro koloni (CFU) oluşturma kapasitelerinde yüksek oranda sapma görülmektedir. Bu çalışmada, VPA ve/veya NAM'ın sıvı veya semi-solid kültürlerde etkilerini ayırt edebilmek amacıyla, donör doğum bilgileri, toplanan KK özellikleri ve kültür öncesi seçilen CD34+ HKH'lerin alt fenotipik popülasyonları araştırılmıştır. Bu çalışma bilginiz dahilinde semi-solid CFU kültürlerinde VPA ve/veya NAM'ın direkt uygulandığı ilk çalışmadır.

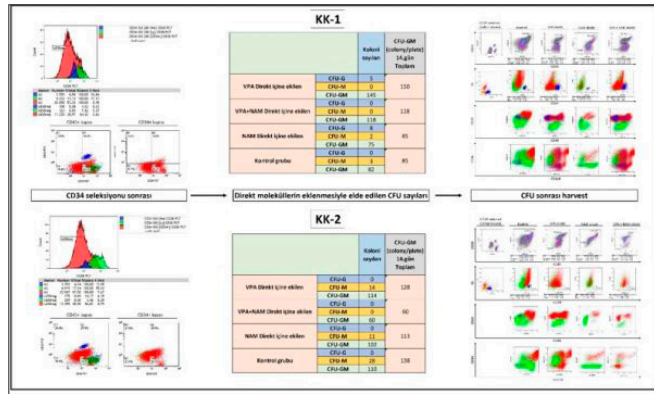
Materyal-Metot: Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğinde takipli onamı alınan başışılardan toplanan iki KK dahil edilmiştir. CD34+ hücreler, MACS CD34 MicroBead Kit-UltraPure sistemi (Miltenyi Biotech) ile seçilmiştir. Hücrelerin fenotipik özellikleri akan hücre ölçer ile, CD45, CD34, CD33 ve CD38 monoklonal antikorları ile değerlendirilmiş; CD34+ hücreler 1000 hücre/kuyu konsantrasyonda VPA (1mM), NAM (5mM) ve VPA+NAM eklenen semi-solid besiyerlerinde (*MethoCult Enriched w/EPO*, StemCell Technologies) kültüre edilmiştir. 14. günde CFU-G/M/GM kolonileri sayılarak tüm plak "harvest" edilmiştir. Bu amaçla plaklar %2FBS ve EDTA'lı PBS ile yıkanmış, hücrelerin fenotipik özellikleri CD45, CD34, CD33, CD38, CD36 ve CD11B antikorları ile değerlendirilmiştir. Eş zamanlı olarak HKH'ler 24-kuyulu plaklarda 3500 hücre/kuyu konsantrasyonda %1 P/S (Sigma) ilave edilmiş, StemSpan SFEM II (StemCell Technologies) besiyerinde; SCF, Flt-3L, IL-3 ve IL-6 içeren sitokin kokteyli ile (CC100, StemCell Technologies) VPA ve/veya NAM içeren besiyerlerinde VPA için 8 gün, NAM için 21 gün, VPA+NAM ve kontrol grubu için 8 ve 21 gün süreyle, 37°C'de %5 CO₂'de ekspande edilmiştir.

Sonuç: İki KK'nın doğum detayları, seleksiyon sonrası CD45+ ve CD34+ hücre alt popülasyonları, VPA/NAM varlığında oluşan CFU sayıları ve 8/21 gün sıvı kültür sonucunda elde edilen ekspansiyon katsayıları Tablo 1'de özetlenmiştir. HKH seleksiyonu sonrasında belirlenen CD38 dağılımları ile lenfosit ve monosit popülasyonlarına ek olarak CD45+ veya CD34+ hücrelere dahil CD33/CD38 hücre dağılımları Şekil 1'de sunulmuştur. VPA/NAM varlığında oluşan koloniler CFU-M, CFU-G ve CFU-GM serileri olarak sınıflandırılmış olup, harvest edilen hücrelerin popülasyon ayrımları gruplar ve KK'lar arasında karşılaştırmalı olarak verilmiştir (Şekil 1).

Tartışma: Çalışmamızda iki farklı KK'nın HKH ekspansiyonunda kullanılan VPA/NAM ile hem sıvı kültürdeki etkinlikleri, hem de semi-solid besiyerinde CFU potansiyelleri, KK CD34+ hücre alt-tipleri ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. CFU kültüründe VPA/NAM moleküllerinin ilk defa denendiği çalışmamızda, CD38-33- HKH'ler hem *ex vivo* ekspansiyonda, hem de CFU oluşumunda daha başarılı bulunmuştur. Bulgularımız, uygun fenotipe KK'ların seçilmesi ile hem ekspansiyonun, hem de nakil başarısının bir belirtici olan CFU oluşturma potansiyelinin optimize edilebileceğine işaret etmektedir. İlave, çalışmaya dahil edilen iki KK'nın VPA ve/veya NAM ile 8/21 gün süre ile ekspande edilmiş hücreleri immünyetmezlikli farelere nakledilmiş olup, farelerde engraftman takipleri devam etmektedir. Bildiri özetimiz kabul edildiği takdirde, moleküllerin farede engraftman hızı ve başarısına etkileri ile CFU oluşumuna etkileri karşılaştırılmalı olarak sunulacaktır.

Anahtar kelimeler: Kordon kanı, CFU-GM, *in vitro* koloni oluşumu, ekspansiyon

Resimler :



Resim 1. Yukarıda KK-1 ve aşağıda KK-2 örneklerine ait olmak üzere; solda, CD34 seleksiyonu sonrasında akan hücre ölçer ile belirlenen CD38 belirtici ile lenfosit ve monosit hücre popülasyon dağılımları ve CD45+ ve CD34+ hücre kapsısında CD33/CD38 hücre popülasyonları; ortada, VPA/NAM varlığında semi-solid kültürde oluşan CFU-M, CFU-G ve CFU-GM koloni serileri; sağda, CFU kültürü sonunda harvest edilen hücrelerin monosit ve myeloid hücre popülasyon dağılımları CD45-CD33, CD34-SS, CD36-CD33 ve CD11B-CD36 plotları ile gösterilmektedir.

	KK-1	KK-2
KK ve Doğum Bilgileri		
KK toplanan hacim	69 ml	93 ml
Doğum haftası	38 hf	38 hf
Doğum Yöntemi	C/S	C/S
Bebek cinsiyet	Erkek	Kadın
Bebek ağırlık	2960 g	3095 g
CD34+ hücre içeriği	46 hücre/μl	13 hücre/μl
CD34 hücre seleksiyonu sonrası		
CD45+CD34+ hücre popülasyonu	72%	70%
CD45+ (33+38+) hücre popülasyonu	15%	28%
CD45+ (33- 38-) hücre popülasyonu	38%	19%
CD34+ (33+38+) hücre popülasyonu	8%	31%
CD34+ (33- 38-) hücre popülasyonu	48%	23%
CFU-GM koloni sayıları		
VPA	150	128
VPA+NAM	118	60
NAM	85	113
Kontrol	85	138
Sıvı Kültürde Ekspansiyon Katsayıları		
VPA (8 gün)	122	38
Kontrol (8 gün)	22	28
VPA+NAM (21 gün)	68	60
NAM (21 gün)	12	22
Kontrol (21 gün)	41	12
Genel Ekspansiyon Başarımı	+	Nötr

Resim 2. İki KK'ya ait doğum detayları, seçilen CD45+CD34+ hücrelerin alt popülasyon dağılımları, semi-solid besiyerinde VPA/NAM varlığında oluşan CFU sayıları ve 8/21 gün kültür ile elde edilen CD34+ hücre ekspansiyon katsayıları.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-50

Referans Numarası: 126

65 YAŞ VE ÜSTÜ MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ

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

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Hematoloji Bd

Giriş: Genç multiple myelom (MM) hastalarında, yüksek doz kemoterapi ardından olog kök hücre nakli (OKHN) standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. OKHN için yaş üst sınırı ise ülkeler ve klinikler arasında farklılık göstermekle birlikte, genel olarak 65 yaş altı hastalarda uygulanmaktadır. Bu durum OKHN tedavisinin 65 yaş üstü hastalarda uygun olmadığını göstermemektedir. Bu çalışmada kliniğimizde 2015-2020 yılları arasında olog kök hücre nakli uygulanan hastaların verileri analiz edilmiştir.

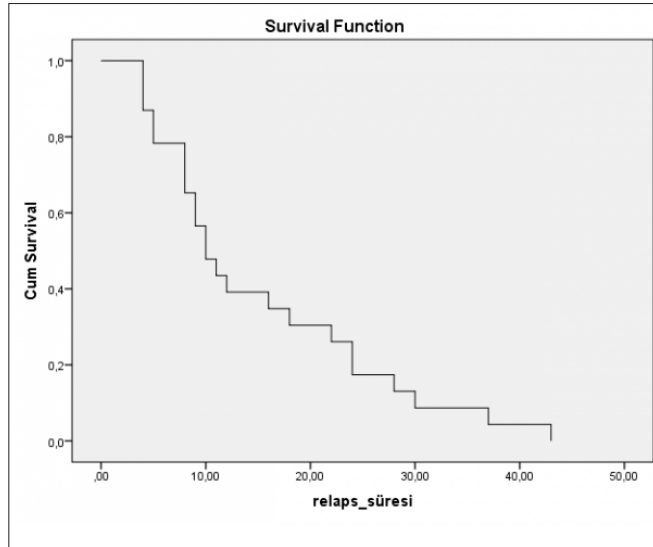
Method: Çalışmaya 2015-2020 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Kök Hücre Nakil ünitesinde, OKHN yapılan 65 yaş ve üstü MM hastaları alınmıştır. Progresyonsuz sağ kalım Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak, demografik veriler tanımlayıcı yöntemlerle analiz edilmiştir. **Sonuç:** Çalışmamızda 16'sı kadın olmak üzere 36 hastanın verileri retrospektif olarak taranmıştır. Tüm hastaların ilk naklidir. Bu hastaların yaş ortalaması 67 (minimum 65, maksimum 72) olup ağır ve hafif zincir yapıları, tanı anında CRAB bulgularının varlığı tablo 1'de belirtilmiştir. Ortalama engraftman süresi minimum 9 gün, maksimum 16 gün olup, ortalama 11±1 günde hastalarda nötrofil engraftmanı sağlanmıştır. Tüm hastalar nakil öncesi profilaktik antibiyotiklerini almış, 36 hastadan 22'sinde (%61) bakteriyemi semptomları ile birlikte geniş spektrumlu antibiyotik kullanım ihtiyacı olmuştur. 3 hastada trombosit replasman ihtiyacı olmamış, 10 hastada 3 ve daha fazla aferez ihtiyacı olmuştur. 2 hasta MM dışı nedenlerle hastalık nüksü olmadan önce ex olmuştur. 23 hastada relaps gerçekleşmiştir. Progresyonsuz sağ kalım ortalama 15,1 ±2 ay saptanmıştır (şekil 1).

Tartışma: MM yaş ile sıklığı artan bir hastalıktır. Dolayısıyla OKHN'nin yaşlı hastalarda güvenliği ve yüksek doz kemoterapi uygulamaları üzerinde durulan önemli bir konu olmuştur. 1996-2007 yılları arasında tanı almış, yüksek doz kemoterapi ile OKHN yapılan, ortalama yaşı 53 (20-69) olan 197 MM hastasını içeren bir çalışmada hastalıksız sağ kalım 13,8 ay saptanmıştır (1). Bizim çalışmamızda 15,1 ay ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. 2016'da yayınlanmış bir çalışmada 30-65 yaş ile 66-75 yaş arası hastalar karşılaştırılmış, özellikle 2008'den sonra yeni ilaçların MM tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla, progresyonsuz ve genel sağ kalımda yaş değişkeninin etkili olmadığı gösterilmiştir (2). Çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. 2015-2020 yılı arasında nakil yapılan hastalar çalışmaya alındığından genel sağ kalım hesaplanamamıştır. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olmakla birlikte çok merkezli bir çalışma ile daha kapsamlı veriler elde edilebilirdi. Günümüzde Amerika Birleşik Devletlerinde 75 yaşına kadar, Avrupa'da 70 yaşına kadar fit hastalara OKHN uygulanmaktadır (3,4). OKHN 65 yaş ve üstü fit hastalarda güvenle uygulanabilecek bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Kök Hücre Nakli, Multiple Myelom

Kaynaklar

- Kim JS, et al. Complete remission status before autologous stem cell transplantation is an important prognostic factor in patients with multiple myeloma undergoing upfront single autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(4):463-70
- Judith Neukirchen PA, et al. Favourable outcome of elderly patients with multiple myeloma treated with tandem melphalan 100 high-dose therapy, autologous stem cell transplantation and novel agents—a single center experience. *Blood.* 2016;128:3460.
- Gay F, et al. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood.* 2013;122:1376-1383.
- Straka C, et al. Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica.* 2016;101:1398-1406.



Resim 1. Progresyonsuz sağ kalım

Tablo 1. Hastaların demografik verileri (n=36)

Değişkenler	n=36
Cinsiyet: Erkek	20
Cinsiyet: Kadın	16
Yaş ortalama	67 (min 65, mak 72)
Ig G kappa	9
Ig G lambda	4
Ig A kappa	10
Ig A lambda	2
Hafif zincir	9
Nonsekretuar	2
Anemi	10 (%27)
Hiperkalsemi	4 (%11)
Renal Yetmezlik	14 (%38)
Litik lezyonlar	27 (%75)

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-51

Referans Numarası: 128

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKİLLERİNDE HIPOKALEMİ: BİR ENGRAFTMAN BELİRTECİ OLABİLİR Mİ?

Aylin Fatma Karataş¹, Boran Yavuz¹, Elçin Erdoğan Yücel¹, Serkan Güven¹, İnci Alacacıoğlu¹, Fatih Demirkan¹, Güner Hayri Özsan¹, Bülent Ündar¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda engraftman öncesi erken dönemde hipokalemi sık görülen bir bulgudur ve farklı sebeplere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir [1]. Bunlardan biri potasyumun periferik kanda bariz lökopeni olmasına karşın kemik iliğinde yeni oluşan hematopoetik hücrelerin içine alınmasıdır. Bu durum ilk olarak megaloblastik anemilerin tedavi sürecinde ortaya konmuştur [2-4].

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kök Hücre Nakil Merkezi'nde Temmuz 2018 – Aralık 2020 tarihleri arasında kök hücre nakil tedavisi gören 100 hasta taranmış engraftman öncesi eksitus olan ve yatışında hipokalemi olan 7 hasta dışında hepsi çalışmaya dahil edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Hastaların nötrofil engraftmanları ortalama 11. günde (Min: 8, Max: 27) gelişmiştir. Vakaların 61'inde (%65) engraftmandan ortalama 2 (IQR: 3) gün önce hipokalemi izlenmiştir. Bu hastaların serum potasyum nadir değerleri ortalama 3,11 (±0,3) mmol/L olmuştur. Hipokaleminin olası sebebi hastaların yaklaşık %68'inde klinik olarak tesbit edilebilmiştir (bkz. Tablo 1)

Hücresel çoğalmanın potasyumun hücre içine geçişine bağlı hipokalemi yapıcı etkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Hematopoetik kök hücre hastalarında hipokaleminin pek çok olası sebebi olabilmekle beraber hipokaleminin genellikle engraftmandan 2 ila 3 gün önce ortaya çıktığı/ nadir yaptığı başka retrospektif çalışmalarla gösterilmiştir [1, 5]. Bizim bulgularımızla da örtüşen bu bilgi, hipokaleminin başka aşikar bir nedeninin bulunmadığı durumlarda bir engraftman habercisi olarak görülebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Hipokalemi, Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Kaynaklar

- Philibert, D., et al., Incidence and severity of early electrolyte abnormalities following autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008. 23(1): p. 359-63.
- James, G.W. and L.D. Abbott, Jr., Metabolic studies in pernicious anemia. I. Nitrogen and phosphorus metabolism during vitamin B12-induced remission. *Metabolism.* 1952. 1(3): p. 259-70.
- Lawson, D.H., R.M. Murray, and J.L. Parker, Early mortality in the megaloblastic anaemias. *Q J Med.* 1972. 41(161): p. 1-14.

4. Schiffman, F.J., R.L. Schiffman, and R.M. Rosa, Cellular proliferation and hypokalemia. Ann Intern Med, 1977. 87(5): p. 635-6.
5. Faghihi, T., et al., Serum electrolyte changes at engraftment time in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Ann Transplant, 2009. 14(3): p. 51-7.

Tablo 1. Engraftman öncesi erken dönemde hipokaleminin olası nedenleri		
	n	%
Basit Diyare	21	34
Nötropenik Enterokolit	10	16
Oral alımda şiddetli bozulma	6	10
Amfoterisin B	3	5
Diğer	2	3
Bilinmeyen	19	32
Toplam	61	100

Notlar: Bu çalışmada megaloblastik aneminin tedavisi süreci ile engraftman durumu arasında bir analogi kurma vasıtasıyla olası bir engraftman habercisi olarak hipokalemiyi araştırdık. İlgili çekici olabileceğini düşündüğümüz çalışmamızı takdirlinize sunuyoruz.

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-52 Referans Numarası: 131

MELFELAN HAZIRLIK REJİMİ TEK GÜN VE İKİ GÜN KULLANIMI YAN ETKİ DEĞERLENDİRMESİ, FARK VAR MI ?

Nebahat Öztürk¹, İhsan Bekler¹, Beyza Erdemsoy¹, Tuğba Şen¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Meral Bektaş¹, Günhan Gürman¹, Meltem Kurt Yüksel¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı Yetişkin Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi

Amaç: Ototolog Hematopoetik Kök Hücre (OKHN) nakli hazırlık rejimlerinden melfalan 200 mg/m² kullanılan Multiple Myeloma tanılı hastalarda melfalan etken maddeli ilacın tek gün ya da iki güne bölünerek (eşit doz) uygulanmasının erken dönem komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Retrospektif düzenlenen çalışmamıza Temmuz 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi Yetişkin Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan, hazırlık rejimi olarak melfalan 200 mg/m² uygulanan ve ilk nakli olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar, toplam melfalan dozunu tek günde alanlar ve iki günde alanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Hastalar kemoterapi aldıkları ilk günden taburcu oldukları süreye kadar gelişebilecek yan etkiler açısından, "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0" kriterlerine göre değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam n=26 hasta dahil edilmiştir. Melfalan 200 mg/m² tek gün ve iki gün uygulanan iki grup arasında yaş, cinsiyet, nakil öncesi hastalık durumu, nakilde verilen CD 34 miktarı, nötropenide kalış günü, nötrofil engraftman günü, hastanede kalış günlerinin benzer olduğu, aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Tablo 1). Hematolojik yan etkiler açısından FEN atağı gelişimi benzer iken, tek gün melfalan uygulanan hastalarda hiç grade 3 anemi (%0) görülmezken, iki gün melfalan uygulanan 4 hastada (%30) grade 3 anemi saptanmıştır. Hematolojik olmayan yan etkilere bakıldığında; iki gün melfalan uygulanan hastalarda kusma, tek gün melfalan kullanılan hastalarda bulantı daha sık görülmüştür. Her iki grupta da diyare, mukozit, anal ağrı, dispepsi ve tiflit yan etkileri benzer olarak görülmüştür. (Tablo2)

Sonuç: Multiple myeloma hematopoetik kök hücre nakli otolog hazırlık rejiminde melfalan 200 mg/m² tek gün ve iki gün uygulanan iki grup arasında yan etkilerin, grade 3 anemi dışında, benzer olduğu saptanmıştır. Ancak, olgu sayısının daha fazla olduğu prospektif çalışmalar ile bu sonuçların desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Anahtar Kelimeler: multiple myelom, hematopoetik kök hücre nakli, melfalan.

Tablo 1: Melfelan kullanan hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Tek gün kullanım	İki gün kullanım
Cinsiyet	Kadın	%61,5 (n:8)	%53,8(n:7)
	Erkek	%38,5 (n:5)	%46,2(n:6)
Yaş(ortanca)		58 (38-67)	57 (44-66)
Hastalık Durumu	VGPR	%46,2(n:6)	%61,5(n:8)
	CR	%38,5(n:5)	%23,1(n:3)
	PR	%15,4(n:2)	%15,4(n:2)
Hastanede Kalış Süresi(gün)(ortanca)		22,8	22,5
CD34(10 ⁶)(ortanca)		4,83 (3,05-7,56)	4,85 (3,45-6,2)
Nötrofil Engraftmanı günü(ortanca)		13,25 (11-17)	11,5 (10-13)
Nötropenide Kalış Günü (ANC<1000)		8,5 (7-12)	8,58 (6-11)
Enteral Nutrisyon Kullanımı		%38,5 (n:5)	%30,8(n:4)
Total Parenteral Nutrisyon Kullanımı		%46,2(n:6)	%23,1(n:3)

Tablo 2: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

		Tek gün kullanım (n:13)	İki gün kullanım (n:13)
Hematolojik yan etki			
Anemi	Grade 1	2 %15,4	2 %15,4
	Grade 2	11 %84,6	7 %53,8
	Grade 3	-	4 %30,8
FEN	Grade 3	10 %76,9	10 %76,9
	Yok	3 %23,1	3 %23,1
Non hematolojik yan etki			
Bulantı	Grade 2	12 %92,3	9 %69,2
	Grade 3	1 %7,7	4 %30,8
	Grade 1	5 %38,5	8 %61,5
Kusma	Grade 2	7 %53,8	4 %30,8
	Grade 3	1 %7,7	1 %7,7
	Grade 1	13 %100	12 %92,3
Konstipasyon	Grade 2	-	1 %7,7
	Grade 1	3 %23,1	1 %7,7
	Grade 2	4 %30,8	4 %30,8
Diyare	Grade 3	6 %46,2	8 %61,5
	Grade 1	1 %7,7	5 %38,5
	Grade 2	6 %46,2	3 %23,1
Mukozit	Grade 3	6 %46,2	5 %38,5
	Grade 2	3 %23,1	4 %30,8
	Grade 1	10 %76,9	9 %69,2
Tiflit	Grade 3	3 %23,1	4 %30,8
	Grade 2	2 %15,4	6 %46,2
	Grade 1	7 %53,8	5 %38,5
Kann ağrısı	Grade 2	2 %15,4	6 %46,2
	Grade 3	4 %30,8	2 %15,4
	Grade 1	6 %46,2	6 %46,2
Dispepsi	Grade 2	4 %30,8	5 %38,5
	Grade 3	3 %23,1	2 %15,4
	Grade 1	1 %7,7	1 %7,7
Anal ağrı	Grade 3	12 %92,3	12 %92,3
	Yok	-	-

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-53 Referans Numarası: 132

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNDE İNTRAVENÖZ İLE SUBKUTAN GRANÜLOSİT KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR UYGULAMASININ NAKİL PARAMETRELERİNE ETKİSİ

Hakan Kalyon¹, Merve Gökçen Polat², Kemal Aygün², Pınar Tarkun², Emre Osmanbaşoğlu¹, Meltem Akay¹, Ümit Barbaros Üre¹, Elif Birtaş Ateşoğlu¹, Burhan Ferhanoglu¹

¹Koç Üniversitesi Hematoloji Bd

²Kocaeli Üniversitesi Hematoloji Bd

Giriş: Ototolog Kök Hücre Nakli (OKHN) destekli yüksek doz kemoterapi transplanta uygun Multiple Myeloma(MM) hastalarında ve bir kısım Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) hastasında birinci remisyonda ya da bir kısım Relaps/Refrakter lenfoma hastasında ikinci remisyonda uygulanan rutin bir tedavi yöntemidir. Ancak, OKHN sonrasında uzun süreli nötropeni döneminde enfeksiyon gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir. OKHN sonrası granülositik koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımına dair farklı uygulamalar mevcuttur, bu konuda yapılmış az sayıda çalışma sonucunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Biz bu çalışmada, OKHN sonrası farklı yollardan (intravenöz (IV) ve ya subkutan (SC)) ve farklı günlerde başlayarak G-CSF uygulayan 2 merkezin nakil sonrası engraftman sürelerini

ve hastaların hastanede yatışı süresince gelişen komplikasyonlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmaya dahil edilen merkezlerden birinde G-CSF uygulanan protokollere bağlı +1-3. günlerde başlanarak IV uygulanırken diğer merkezde +1. günde başlanarak SC uygulanmaktaydı. Her 2 merkezde de uygulanan G-CSF dozu hasta <75kg ise 300 mikrogram, eğer ≥75kg ise 480 mikrogramdı. Hastalar ve nakil ile ilişkili özellikler Tablo 1'de gösterilmektedir. 2 grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık tipi ve hazırlama rejimleri açısından istatistiksel fark tespit edilmemiştir.

Sonuç: Nötrofil engraftman süreleri ve Trombosit engraftman süreleri OKHN sonrası +1. günde SC G-CSF başlanan hastalarda, OKHN sonrası medyan +3. günde IV G-CSF başlanan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha kısa tespit edildi. En az 1 kez febril nötropenik epizot geçiren hasta oranı 2 grup arasında farklı değildi. Hastanede yatış süresi SC G-CSF kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kısaydı. Sonuçlar Tablo 2'de özetlenmektedir. SC veya IV G-CSF kullanan hastalarda ilaca bağlı bir toksisite bildirilmemiştir. Çalışmaya dair detaylı analizler kongre sırasında sunulacaktır.

Tartışma: Bu çalışma OKHN sonrası +1. günde SC G-CSF başlanmasının +3. günde IV G-CSF başlanmasına göre engraftman sürelerini kısalttığını ve sonuç olarak hastanede kalış süresini azaltarak maliyeti düşürebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda yapılmış çok az sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada Hematopoietik Kök Hücre Nakli hastalarının da dahil olduğu 120 hastada çalışmamıza benzer olarak IV G-CSF kullanılan hastalarda nötropeniden çıkma süresinin SC G-CSF kullanan hastalardan daha uzun olduğu ve ölüm oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir(1). OKHN sonrası G-CSF başlama gününe dair çalışmalar vardır, ancak bu konuda bir fikirbirliğine varılamamıştır (2). Ancak, bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Otolog Kök Hücre Nakli, G-CSF

Kaynaklar

- 1-Paul M, Ram R, Kugler E et al. Subcutaneous versus intravenous granulocyte colony stimulating factor for the treatment of neutropenia in hospitalized hemato-oncological patients: randomized controlled trial. Am J Hematol. 2014; 89(3): 243-8.
- 2-Singh AD, Parmar S, Patel K, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Use after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Comparison of Two Practices. Biol Blood Marrow Transplant. 2018; 24(2): 288-293.

Tablo 1. Hasta Özellikleri

	IV G-CSF	SC G-CSF	p
n	46	69	
Yaş	54 (24-74)	57 (20-71)	0,41
Cinsiyet (K/E)	23/23	34/35	1
TANI			0,35
MM	23	43	
NHL	16	16	
HL	7	10	
HAZIRLAMA REJİMİ			0,12
Melfalan	23	43	
BEAM	16	15	
Benda-EAM	0	7	
TEAM	2	4	
Karmustin-Tiotepa	5	0	
G-CSF başlama günü	3 (1-3)	1	

Tablo 2: Nakil Parametreleri

	IV G-CSF	SC G-CSF	p
Nötrofil Engraftman Süresi	10 (9-12)	9 (6-19)	0,001
Trombosit Engraftman Süresi	11 (8-23)	10 (5-16)	0,003
Febril Nötropenik Epizot	38/46 (%82,6)	50/69 (%72,5)	0,30
Hastanede Kalış Süresi	23 (16-43)	20 (12-50)	0,009

■ Akut Lösemi

SS-54

Referans Numarası: 135

AKUT LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI İZOLE KEMİK İLİĞİ DIŞI RELAPSLARIN, RİSK FAKTÖRLERİ VE KİNETİĞİ

Volkan Hazar¹, Tphd Kit Alt Grubu Üyeleri¹

¹Tphd Kit Alt Grubu Adına

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (alloHKHN) sonrası relaps, nakil sonrası ölüm için önemli bir risk faktörüdür. alloHKHN sonrası izole kemik iliği dışı relaps (iKİDR), göreceli olarak az görülmekte olup, özellikle çocuk olgularda iKİDR hakkında detaylı çalışmalar oldukça azdır. Bu çok merkezli çalışmada, akut lösemi nedeniyle alloHKHN olan 1530 pediatrik olguda, sistemik relapsla karşılaştırılmalı olarak, iKİDR'ın sıklığı, risk faktörleri ve sonuçları, geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Beş yıllık kümülatif sistemik relaps (sadece kemik iliği ya da kemik iliği dışı bölge) ve iKİDR görülme sıklığı, sırasıyla, %24.8 ve %5.5 olarak bulunmuştur. iKİDR'ın sistemik relapslara göre alloHKHN'den anlamlı olarak daha uzun sürede geliştiği saptanmıştır (ortanca 7.19 ay vs 5.58 ay, p: 0.013). İkinci ya da daha sonraki remisyonlarda nakil yapılması (HR: 3.3, p: 0.035) ve relaps öncesinde kemik iliği dışı tutulumların olması (HR: 2.1, p: 0.010), iKİDR gelişmesi için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Kronik graft versus host hastalığı (kgVHH), olguyu sistemik relapstan korurken (HR: 0.4, p<0.001), iKİDR'lardan korumadığı gösterilmiştir. iKİDR olgularında hastalığın seyri oldukça kötü olmakla beraber, sistemik relapslı hastalara göre biraz daha iyi olduğu saptanmıştır (3 yıllık genel sağ kalım hızı %16.5 vs %15.5, p: 0.091). Nakil sonrası ilk relapslarını sistemik olarak yapan olguların, ikinci relapslarını da genellikle sistemik olarak yaptıkları, az oranda sadece kemik iliği dışı bölgelere yaptıkları, buna karşın ilk relapslarını kemik iliği dışına yapanların 2. relapslarını, birbirlerine yakın oranlarda sistemik olarak ya da sadece kemik iliği dışı bölgelere yaptıkları tespit edilmiştir. İkinci relapslar değerlendirildiğinde, 2.iKİDR'ın, ilk sistemik relaps olan gruba göre ilk iKİDR grubunda daha sık geliştiği (%13.3 vs %1.7, p<0.001) ve hastalık seyirlerinin oldukça kötü olduğu gösterilmiştir. iKİDR, özellikle 2. relapslarda, oldukça kötü seyirli olup (ortanca sağ kalım 11.2 ay), bu seyri düzeltmek için etkin tedavi yaklaşımlarına gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, allojenik hematopoietik kök hücre nakli, sistemik relaps, izole kemik iliği dışı relaps, çocuk

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-55

Referans Numarası: 137

GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI SEBEBİ İLE RUXOLİTİNİB KULLANAN HASTALARDA ENFEKSİYON SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

Hülya Yilmaz¹, Ekin Kırca¹, Deya Koyun¹, Cemalettin Öztürk¹, Güldane Cengiz Seval¹, Sinem Civriz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Günhan Gürman¹, Meltem Kurt Yüksel¹

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

Giriş:Graft versus Host Hastalığı (GVHH), Allojeneik Kök Hücre Nakli (AKHN) uygulananlarda yaşamı tehdit eden önemli bir komplikasyondur. GVHH patogenezinin kısmen de olsa aydınlatılması, son yıllarda tedavisinde kullanılan ilaç çeşitliliğini arttırmıştır. JAK-STAT ve BTK yolağı gibi patogeneizde rol alabilecek mekanizmaların tanımlanması ile ruhsat

endikasyonu olmamasına rağmen pek çok yeni ilaç GVHH yönetiminde, endikasyon dışı onay alınarak ülkemizde kullanılmaktadır. Ruxolitinib bu amaçla kullanılan ilaçlardan biridir. GVHH'da etkinliği klinik çalışmalar ile de gösterilen hedefe yönelik reseptör olmayan TKI ruxolitinibin yan etkileri sınırlıdır. GVHH tedavisinin başarısında başta latent enfeksiyonlar olmak üzere, enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi de en az etkinlik kadar önemlidir.

Amaç: Steroid dirençli GVHH hastalarında Ruxolitinib kullanımının viral (CMV, HBV, BKV, EBV), bakteriyel, fungal enfeksiyon riski üzerine etkisinin belirlenmesi.

Yöntem: 2015-2020 tarihleri arasında allojeneik kök hücre nakli sonrası steroid refrakter GVHH ya da yan etki sebebi ile steroid kullanamayan hastalarda ruxolitinib tedavisi başlanan hastalar dahil edilmiştir. Hasta dosyaları ve hasta kayıt sistemi retrospektif olarak incelendi. CMV reaktivasyonu; CMV kopya sayısı >500 üzerinde olan hastalar.

Bulgular : Toplamda 34 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 46 (22-64), kadın/erkek oranı 15/19'dur. Olguları %32'si (n=11) ALL, %26'sı (n=9) AML, %11'i MDS ve %29'u lenfoma tanılıdır. Hastaların çoğunluğu steroid yanıtızsızlığı sebebi ile ruxolitinib almışken %26'sı (n=9) steroid yan etkisi veya bağımlılığı sebebiyle de alan olmuştur. Takipte 3 olguda hastane yatışı gerektiren bakteriyel enfeksiyon tespit edilmiştir. Ruxolitinib tedavisi altında %26 (n=9) hastada toplamda 11 kez CMV reaktivasyonu, 1 hastada BKV enfeksiyonu görülmüştür. Hemorajik sistit (grade 3) sebebi ile sifodovir tedavisi alan, tedavi sonrası grade 0'a gerileyen bir hastada ruxolitinib sonrası BKV kopya sayısında artış olmuş ancak hastada hemorajik sistit görülmemiştir. Hastaların demografik özellikleri ve enfeksiyon sıklıkları Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Tartışma: Steroid refrakter akut GVHH geliştiğinde hastalara sırasıyla, ikinci basamak GVHH tedavisine yanıt alınamadığında üçüncü, dördüncü basamak tedaviler eklenerek, diğer ilaçlar kesilmeden GVHH tedavisi devam etmektedir. Steroid tedavisinin dozu azaltılsa da, başta steroid olmak üzere ilaç tedavisinin kesilmesi önemli bir sorundur. Çoklu immünsüpresif tedavi alan hastaların enfeksiyonlara yatkın olacağı ve hangi ilaç kaynaklı geliştiğini saptamak da oldukça zordur.

Sonuç: Bu çalışmada, ruxolitinib alan hastaların %35'inde enfeksiyon (viral + bakteriyel) saptandığı görülmüştür. Steroid refrakter hastalarda sıklıkla kullandığımız jak1-2 inhibitörü ruxolitinibin kullanımı sırasında hastaların özellikle CMV ve BKV enfeksiyonları açısından takip edilmesi önemlidir.

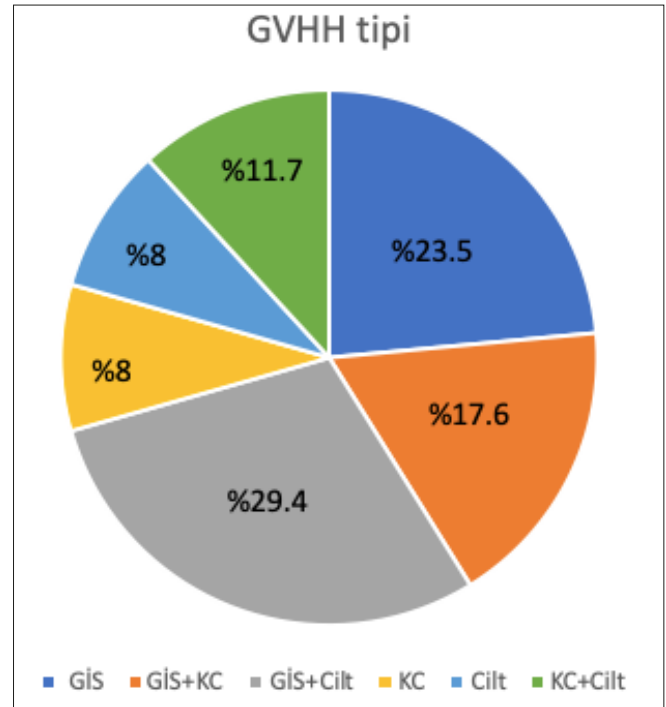
Anahtar kelimeler: ruxolitinib, CMV, GVHH

Kaynaklar

- 1-Penack, O., Marchetti, M., Ruutu, T., Aljurf, M., Bacigalupo, A., Bonifazi, F.,... & Basak, G. W. (2020). Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. The Lancet Haematology, 7(2), e157-e167.
- 2-Liu, Y., Fan, Y., Zhang, W., Chen, J., Cheng, Q., Ma, X.,... & Xu, Y. (2021). Efficiency and toxicity of ruxolitinib as the salvage treatment in steroid-refractory acute graft-versus-host disease after haplo-identical stem cell transplantation. Transplantation and Cellular Therapy.
- 3- Alvarnas, J. C. (2021). Ruxolitinib for the Treatment of Steroid-Refractory Chronic Graft-vs-Host Disease—Another Hopeful Step Forward. JAMA Network Open, 4(1), e2035719-e2035719.
- 4- Wu, H., Shi, J., Luo, Y., Tan, Y., Zhang, M., Lai, X.,... & Zhao, Y. (2021). Evaluation of Ruxolitinib for Steroid-Refractory Chronic Graft-vs-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. JAMA network open, 4(1), e2034750-e2034750.

Tablo 2. Enfeksiyon sıklığı

	CMV	BK	HBV reaktivasyonu	Bakteriyel	PCP	IPA/Candidiasis	TBC
GVHD steroid yanıtı (n=9)	3	0	0	0	0	0	0
Steroid yanıtızsız (n=25)	0	0	0	0	0	0	0
Steroid yanıtızsız Ruxolitinib alan (n=25)	9	2	0	3	0	0	0
Steroid yanıtızsız Fotoferez (n=15)	0	0	0	0	0	0	0
Steroid yanıtızsız MSC (n=5)	0	0	0	0	0	0	0



Şekil 1. GVHH tipi

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş	46 (22-64)
Cinsiyet	K:15 , E:19
Tanı	AML/ALL/NHL /MDS/HL/İMMÜN YETMEZLİK/LHH
Kullanım süresi gün aralık	63.5 (5-600)
CMV reaktivasyonu (CMV>500)	9
BKV (kan/idrar)	2
EBV reaktivasyon	0
HBV reaktivasyon	0
Candida enfeksiyonu	0
Hastane yatışı gerektiren bakteriyel enfeksiyon	3
Tuberkuloz	0
Atipik etkenler	0

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-56

Referans Numarası: 139

COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU: TEK MERKEZ DENEYİMİSerkan Güven¹, İnci Alacacıoğlu¹, Boran Yavuz¹, Elçin Erdoğan Yücel¹, Aylin Fatma Karakuş¹, Fatih Demirkan¹, Güner Hayri Özsan¹¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Amaç: SARS-CoV-2 adlı koronavirüsün neden olduğu ciddi akut respiratuar yetmezlik sendromu WHO tarafından Mart 2020'de küresel salgın olarak ilan edilmiştir. Ülkemizde ilk olgu Sağlık Bakanlığı tarafından 11 Mart 2020'de açıklanmıştır. Kanserli olgularda COVID-19 ilişkili yoğun bakım ünitesi gerektiren, ciddi solunum yetmezliğine gidiş ve ölüm riski normal popülasyona göre iki kat daha fazladır. Hematopoietik kök hücre alıcıları enfeksiyon ilişkili ve respiratuar komplikasyonlara daha yatkındır. Bu nedenle otolog kök hücre nakli gerektiren olguların zamanlamasının iyi netleştirilmesi, otolog ve allojenik kök hücre nakli uygulanacak olgular için koruyucu önlemlerin transplant sonrası enfeksiyon izleminin, COVID-19 enfeksiyonu olan olguların özel takibinin netleştirilmesi gereklidir. Bu çalışmada pandemi dönemindeki hematopoietik kök hücre nakil deneyimimizin paylaşılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metot: 15.03.2020-01.02.2021 arası Dokuz Eylül Üniversitesi Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi'nde izlenen 30 olgunun tanısı, klinik ve demografik verileri geriye dönük incelendi. Tüm olgular ilk olarak negatif basınçlı odaya yatırılmış, COVID-19 açısından PCR ile tarama testleri yapılmış, negatif çıkan olgular transplantasyon yapılmak üzere pozitif basınçlı odalara alınmıştır.

Sonuçlar: 15.03.2020-01.02.2021 tarihleri arasında 30 olgu reinfüzyon için yatırıldı. Tanılarına göre dağılımlarına bakıldığında %47'sini multiple myeloma, %27'sini Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma, %7'sini Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması, %3'ünü Primer mediastinel B hücreli Lenfoma, %3'ünü Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma, %3'ünü Hodgkin Lenfoma, %6'sını B-ALL (allojenik kök hücre nakli), %3'ünü AML (allojenik kök hücre nakli) oluşturuyordu. Olguların K/E oranı 1.5/1, medyan yaşı 51.5'tu (Kadınlarda 53.8, erkeklerde 47.9). Yirmi-yedi hastaya (%90) otolog kök hücre transplantasyonu, 3 hastaya (%10) allojenik kök hücre nakli uygulandı. Sadece bir multiple myeloma olgusu yatışındaki PCR pozitifliği nedeni ile pandemi servisine devredildi. Elli-yedi yaşında erkek hasta pandemi servisindeki 2 haftalık yatış süresi sonunda komplikasyonsuz taburcu edildi. PCR negatifliğinden 45 gün sonra hastaya reinfüzyon yapıldı. Reinfüzyonun +10. gününde nötrofil, ve trombosit engraftmanı sağlanan hastada ESB+ E.coli dışında kültür üremesi olmadı ve şifa ile taburcu edildi. Relaps/refrakter hastalık nedeni ile otolog kök hücre nakli planlanan tüm hastalara COVID-19 pandemisinden bağımsız, zamanında otolog kök hücre nakli uygulandı. 3 multiple myeloma olgusunda mobilizasyon yapılmış, ancak çok iyi kısmi remisyonda olmaları nedeni ile reinfüzyonları ertelenmiştir. Bu dönemde Multiple myeloma hastalarının %14'ünde sadece G-CSF ile mobilizasyon yapıldı. Relaps/refrakter ALL tanısı ile allojenik kök hücre nakli uygulanan iki hasta izlemde COVID-19 enfeksiyonundan bağımsız hastalık nüksü nedeni ile kaybedildi. Otuz beş yaşındaki tam uyumlu kardeş donörden allojenik kök hücre nakli uygulanan AML olgusu +125. Günde siklosporin tedavisi altında poliklinik izlemindedir.

Kemik iliği nakil ünitesinde COVID-19 pandemi döneminde en büyük zorluk transfüzyon ihtiyaçlarının karşılanmasında olmuştur. Bu dönemde ihtiyaçlar hastaların akrabalarından sağlanmıştır. Özellikle trombosit transfüzyonlarında bağışçı sorunu nedeni ile replasmanlarda gecikmeler yaşanmış olmakla birlikte kanamadan hasta kaybedilmemiştir.

Sonuç: COVID-19 pandemi dönemi mutlak ihtiyacı olan hastaların zamanında kök hücre nakli uygulamasında gecikmeye neden olmamalı, her hastaya yatışında ve izlemde şüphe durumunda mutlaka PCR testi uygulanmalıdır. Bu dönemde karşılaşılabilecek transfüzyon bağışçı sorunlarının önüne geçebilmek için yatış öncesi hasta ve hasta yakınları bilgilendirilerek, ulaşılabilecek bağışçı listeleri oluşturulması bu sorunun önüne geçebilir.

Anahtar kelimeler: Covid-19 Pandemisi, Nakil deneyimi

■ Kök Hücre Vericisi

SS-57

Referans Numarası: 141

ALLOJENİK HKHT'DE AKRABA DIŞI VERİCİ UYUMU 9/10 İLE 10/10 ARASINDA SAĞ KALIM FARKI VAR MI? TEK MERKEZ DENEYİMİMutlu Arat¹, Deniz Gören Şahin², Nurcan Özçelik¹, Tülay Özçelik¹¹Istanbul Florence Nightingale Hastanesi Hkht Birimi²Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bilim Dalı

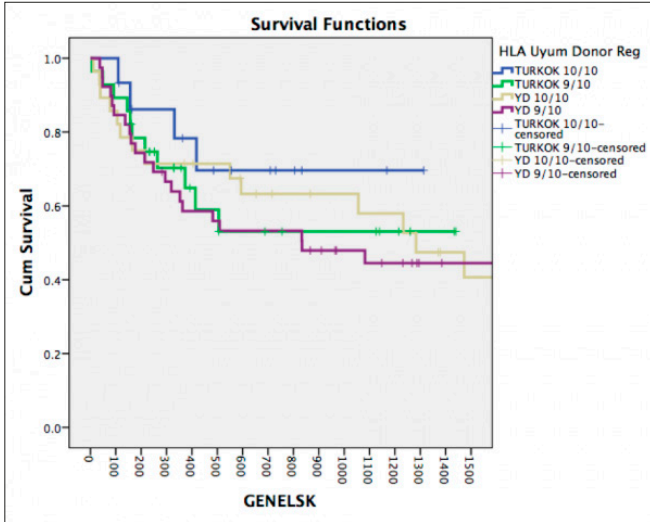
Giriş ve Amaç: TÜRKÖK yönergeleri ile birlikte 9/10 ile 10/10 vericiden alloHHT yapılması konusunda bir uzlaşma eksikliği oluşmuştur. Halende ülkemizde 9/10 ve yurtdışında 10/10 uyumlu verici bulunduğu izin alınması gerekmektedir. Bu konuda uluslararası uzlaşma ve önermeler mevcuttur. Tek merkez olarak deneyimimizi paylaşmak istedik.

Hastalar ve Yöntem: Yaptığımız değerlendirmede 110 akut lösemi olgusu çalışmaya alınmıştır. TÜRKÖK hastaları (N=43), ortalama 43,5 (19-70) yaş, E/K: 25/18, akut lösemi ve MDS 41,%86 Türk hasta, hepsi PKHN, CMV-IgG alıcılarda %98 pozitif, EBMT risk skoru (Y:34, O:8, D:1),donör CMV pozitiflik %91, KG uyumsuzluk %53 (BD:%9, Mj:%14, Min:%30), 10/10 %35, %86ablatif rejim (AML:Bu4-CY, Bu4-Flu, ALL:TBI-CY), GvHH profilaksi (%44 ATG, %56 Post Inf-CY) ile CSA ve MMF, akut GvHH %28, relaps %26, TRM genel %7, %65 09/20 itibarı ile sağ veshastalısız. Yurtdışı verici bankası hastaları (N=67), ortalama 44,3 yaş (17-74), E/K: 42/25, AL ve MDS 64, %90 Türk hasta, %93 PKHN, CMV-IgG alıcılarda %93 pozitif, EBMT risk skoru (Y:57,0:10), donör CMV pozitiflik %48, verici bankası Almanya %79 - Polonya %12, KG uyumsuzluk%68 (BD:%13, Mj:%27, Min:%28), 10/10 %42, %85 ablatif rejim (AML:Bu4-CY, Bu4-Flu,ALL:TBI-CY), GvHH profilaksi (%87 ATG, %13 Post Inf- CY) ile CSA ve MMF, akut GvHH %39,relaps %28, TRM genel %21, %54 09/20 itibarı ile sağ ve hastalısız. Tek merkez geriye dönük analiz.

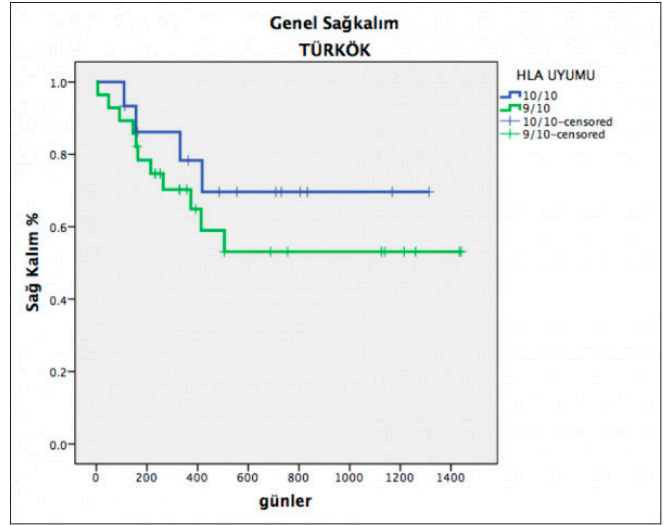
Sonuçlar: 10/10 Hem TÜRKÖK hem de YURTDIŞI verici için daha başarılı, istatistikî fark görülmemesi relaps riski benzer olduğu için GvHH bağlı geç kayıplardan kaynaklanmakta. Burada iki önemli fark, TÜRKÖK olgularının takip süresinin YURTDIŞI vericilere göre daha kısa olması, sırayla 522 gün (6-1440) karşılık 880 gün (12-2780) (Fig 1). Yurtdışı 10/10 verici (N=28) ile TÜRKÖK 9/10 verici (N=28) K-M sağkalım analizi (p= 0,86). Eğriler arasında bir eğilim farkı izlenmekte, istatistikî fark henüz yok. Yurtdışı vericiler de takip süresi uzunluğu ve daha az post Inf Cy kullanımı dikkate alınmalı. 2015'de merkezimizde TÜRKÖK vericisi kullanımı %15 iken 2019'da bu rakam %69'a yükselmiştir (Fig 2). 10/10 verici (N=43) ile 9/10 verici (N=67) K-M sağkalım analizi (p= 0,562). Eğilim net olarak eğrilerde görülmekte, istatistikî güç için örnekleme sayısı yetersiz. HLA uyumu 10/10 her iki grup için de benzer dağılımda. Sayı HLA dışı etkileri anazli etmek için henüz yeterli değil. CMV seropozitiflik ve hazırlık rejimi yoğunluğu ile AML-ALL arası alt analizlerde anlamlı fark izlenmedi (Fig 3). TÜRKÖK 10/10 verici (N=15) ile 9/10 verici (N=28) K-M sağkalım analizi (p= 0,351). 10/10 hasta grubu 995 gün sağkalım (%95 CI; 732-1257), 9/10 hasta grubu 881 gün sağkalım (%95 CI; 630-1131). Eğri daha net olmakla birlikte örneklem çok seçilmiş ve ufak, fark 1. Yıl öncesinde açılmaya başlıyor, erken tx. başarısında rolü göstermekte. Geç takiplerde fark olmaması, GVL etkisini net olarak ortaya koymakta (Fig 4). YURTDIŞI 10/10 verici (N=28) ile 9/10 verici (N=39) K-M sağkalım analizi (p= 0,853). 10/10 hasta grubu 1430 gün sağkalım (%95 CI; 986-1875), 9/10 hasta grubu 1237 gün sağkalım (%95 CI; 906-1570). Eğri daha net olmakla birlikte örneklem çok seçilmiş ve ufak, fark 1. Yıl sonrasında açılmaya başlıyor, sonrasında yeniden dengelenme etkisi göstermekte. Geç takiplerde fark olması, relaps farkı da olmadığından kronik GvHH kontrolünde ve geç yan etkilerde bu grupta sorun olduğunu göstermekte (Fig 5).

Tartışma: Bu sınırlı ama homojen örnekleme eğilimleri eğrilerde izlenmekle birlikte henüz bir istatistikî fark ortaya konamamıştır. Takip sürelerini artmasına ve örneklem büyümesine ihtiyaç olmakla birlikte, YURTDIŞI ve TÜRKÖK vericileri açısından 10/10 vs 9/10 eğrilerde fark izlenmektedir. 9/10 TÜRKÖK vericisine karşılık YURTDIŞI 10/10 eğilimi net olarak 10/10 lehinedir. 10/10 vs 9/10 karşılaştırılmasında vericinin yurtiçi veya yurtdışı olması sonucu değiştirmemektedir.

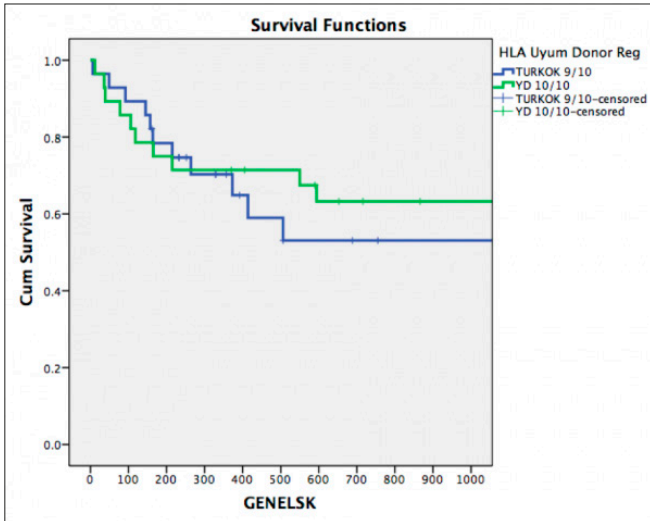
Anahtar kelimeler: hematopoietik kök nakli, donör uyumu, HLA



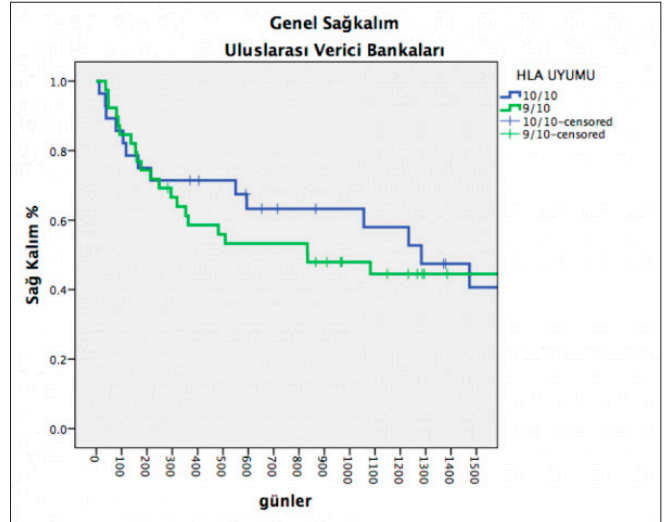
Resim 1. TÜRKÖK vs YURTDIŞI verici AD alloHHT 10/10 vs 9/10 sağkalım eğrileri (p=0,76)



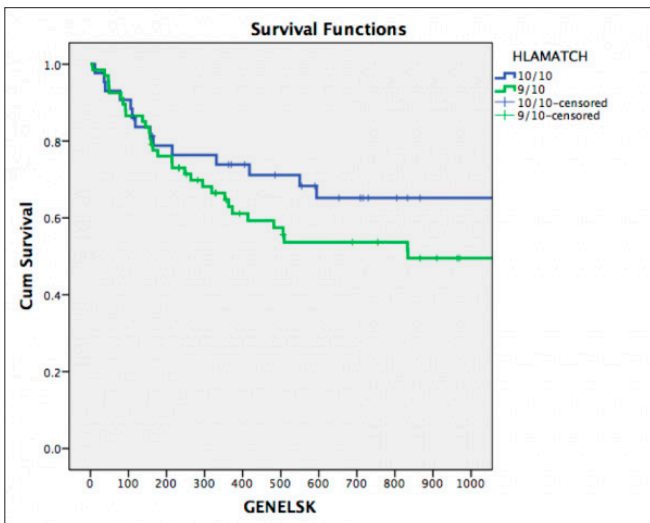
Resim 3. TÜRKÖK 10/10 verici (N=15) ile 9/10 verici (N=28) K-M sağkalım analizi (p= 0,351)



Resim 2. YD 10/10 verici (N=28) ile TÜRKÖK 9/10 verici (N=28) K-M sağkalım analizi (p=0,86).



Resim 4. YD 10/10 verici (N=28) ile 9/10 verici (N=39) (p= 0,853)



Resim 2. 10/10 verici (N=43) ile 9/10 verici (N=67) sağkalım analizi (p= 0,562)

■ Multipl Myelom

SS-58

Referans Numarası: 142

MULTİPLE MİYELOM OLGULARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE DESTEĞİNDE YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİDE YAŞ SINIRI VAR MI? 10 YILLIK MERKEZ EĞİLİM VE DENEYİM ANALİZİMİZ.

Mutlu Arat¹, Deniz Gören Şahin², Tülay Özçelik^{2,1}, Nurcan Özçelik¹, Aydın Kargın¹, Necmettin Yazıcı¹

¹Istanbul Florence Nightingale Hastanesi Hkkt Birimi

²Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

Giriş ve Amaç: Multiple miyelom (MM) dünyada ve ülkemizde en sık oto-log kök hücre desteğinde yüksek doz kemoterapi endikasyonu (yaklaşık %50) ile işlem yapılan hematolojik rahatsızlıktır. Plazma hücre diskrazileri iler yaş hastalıkları olduğu için kaçınılmaz ileri yaş olguların da değerlendirilmeye alınmaları gerekmektedir. Merkezimiz 2010 yılından beri otolog nakil yapmakta olup, yıllar içinde yapılan hastaların yaş dağılımını ve yaşa bağlı transplant başarısını değerlendirmek istemiştir.

Hastalar ve Yöntem: Bu tek merkez geriye dönük analiz için ortalama yaşları 56,79 yıl (SD1: 8,33) olan 354 MM (198 E ve 156 K) incelenmiştir. Altı olguda primer amiloid hafif zincir hastalığı ve iki hasta POEMS tanısıyla nakil sürecine girmişlerdir. Yirmialtı olgu iki kere nakil programına alınmış-tır. Kök hücreler %85 sadece G-CSF, %13 kemo-G-CSF, %2 pleriksafor ile iki

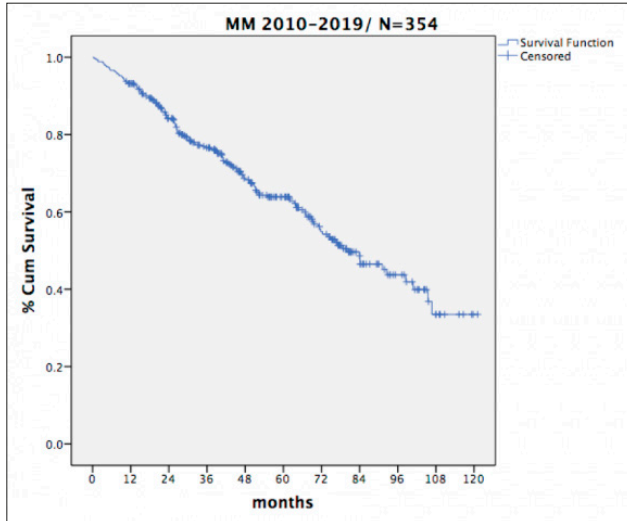
aferez sonrası %97'de toplanmıştır. Hazırlık rejimi olarak 307 (%87) olguda Mel200, kalanlarında Mel140-150 kullanılmıştır. TRM30 ve TRM100 sırasıyla %0,29 ve %0,85'tir. Ortanca 80 aylık takip sonrası, olguların %60'ı sağdır (Fig 1). Tüm sağ kalımlar MERNIS üzerinden teyit edilmiştir.

Sonuçlar: Yapılan nakillerin büyük çoğunluğunu 40-60 (%55,6) yaş grubu oluşturmaktadır, takiben 61-65 (%24,6) ve 66-70 (%13,3) grubu gelmektedir. Yetmiş yaş üstü yedi, ve 40 yaş altı 16 hastaya işlem yapılmıştır (Fig 2). Yaş kırılımı olarak 65 yaş alınarak yapılan K-M sağkalım eğrisi ve analizde log-rank ile anlamlı fark bulunmamıştır (<65 medyan 84,1 ay CI%95 66-101, >65 medyan 69,3 ay CI%95 40,7-97,9)(p=0,181)(Fig 3). Yaşların Fig 2 gibi beş farklı gruba ayrılması ile yapılan sağkalım analizinde de sonuç değişmemiş ve <40, 40-60, 61-65, 66-70 ve >70 yaşta otolog HKHT yapılanlarda sırasıyla ortanca sağkalım 62 ay, 84 ay, 84 ay, 69 ay ve 75 ay olarak tahmin edilmiştir (p=0,538) (Fig 4). Nakil dönemleri tarihsel olarak 2010-2013 (105), 2014-2016 (137) ve 2017-2019 (112) ayrılarak incelenmiştir. Yıllar içinde gruplar oldukça homojen izlenmekle birlikte 66-70 yaş grup hastalarda belirgin bir artış dikkati çekmektedir (%11,4 den %18,7 artmıştır (Tablo 1).

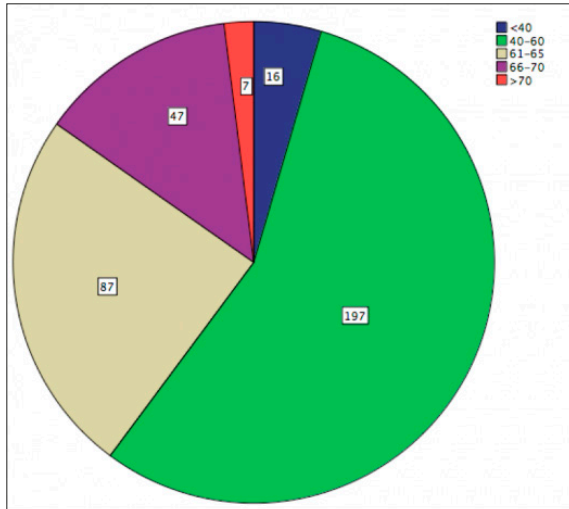
Tartışma: Otolog HKHT MM olgularında çok düşük TRM ile başarı ile uygulanmaktadır. Artık otolog nakil yapılan MM olgularımızın %20 üstü 65 yaş üzeridir ve giderek oran artmaktadır. Çalışmamızda hem 65 yaş baz alınarak yapılan dikotomik, ve 5 farklı yaş dilimini inceleyen semi kuartal analizde genel sağkalım farkı izlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: multiple miyelom, sağkalım, otolog nakil, yaş

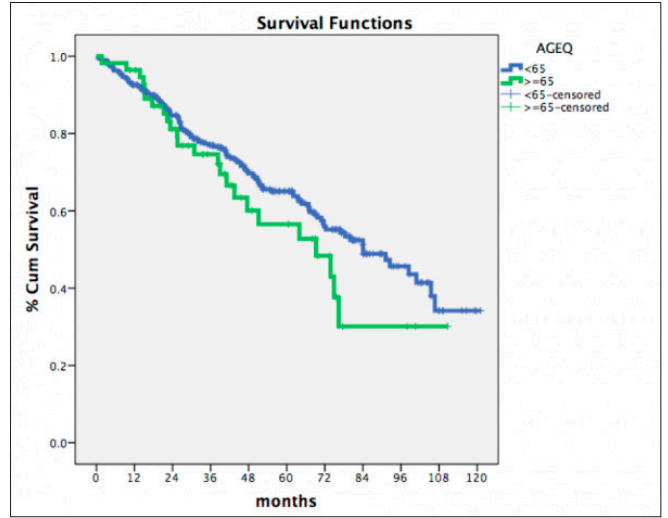
Resimler:



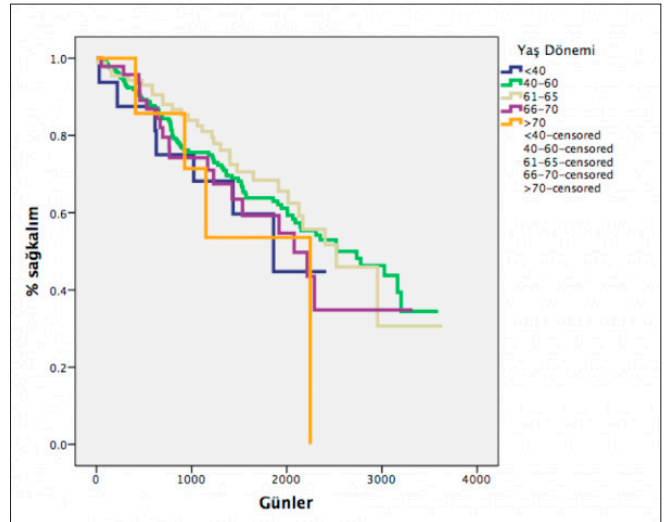
Resim 1. 2010-2019 MM Genel Sağkalım (N=354)



Resim 2. Yaş Dilimlerine Göre MM Olguları



Resim 3. 65 yaşa göre MM OPKHT Sağ Kalım



Resim 4. Yaş Dilimlerine Göre MM OPKHT'de Sağ Kalım

Tablo 1. Yıllara Göre MM OPKHT Olguları Yaş Dağılımı

yıllar/yaşlar	<40	40-60	61-65	66-70	>70	TOPLAM
2010-2013	1	68	21	12	3	105
2014-2016	11	77	33	14	2	137
2017-2019	4	52	33	21	2	112
TOPLAM	16	197	87	47	7	354

■ Enfeksiyöz Komplikasyonlar

SS-59

Referans Numarası: 143

COVID-19 PANDEMİSİNDE NAKİL OLGULARIMIZDA SAPTAYABİLDİĞİMİZ SARS-COV-2-PCR POZİTİFLİĞİ

Mutlu Arat¹, Safiye Koçulu³, Esin Çevik², Deniz Gören Şahin², Tülay Özçelik^{2,1}, Burcu Kurt¹, Nurcan Özçelik¹

¹Istanbul Florence Nightingale Hastanesi Hkht Birimi

²Demiroğlu Bilim Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

³Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları

Giriş ve Amaç: 2019 sonlarında Çin'de ortaya çıkan ve Şubat 2020'den itibaren ülkemizi de geniş çapta etkisine alan COVID-19 pandemisinde nakil yaptığımız hastalarımız ile iletişim içinde kaldık. Hastalarımızla yakınları

WhatsApp ve benzeri sosyal iletişim portallerinden bize SARS-CoV-2 RNA PCR sonuçlarını paylaştılar. Pozitif sonuçta alınan olgularımızı ve sonuçlarını paylaşmak istedik. Hastalar ve Yöntem: 667 olgudan 34'ü yakalanmıştır. Birinci dalgada 4-5/2020'de 8 olgu, 11-12/2020'de 17 olgu hastalanmıştır. Olguların çoğunluğu alloHHT olgularıdır (%64,7). Ortalama yaş 45,5 olup, 25 erkek ve 9 kadın olgu mevcuttur. Kaybedilen 6 olgudan sadece birisi otolog nakil hastasıdır. Onbeşinci günde aplazik kaybettiğimiz ünite içi hastamız olmakla birlikte, diğer olgular geç transplant günlerinde (bir olgu 9. yılında kaybedildi). Tartışma: Bu geriye dönük tarafımıza bildirilen olguları değerlendirdiğimiz analizimizde, %5 hastalık oranı saptanmıştır. Allojeneik olgularda daha sık görülmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, hematoloji, kanser

■ Akut Lösemi

SS-60

Referans Numarası: 145

YURT İÇİ VE YURT DIŞI GÖNÜLLÜ AKRABA DIŞI VERİCİLERDE HLA ÖZDEŞLİK DURUMU : 10/10 >9/10 MU YOKSA EN BÜYÜK HLADPB1 Mİ?

Meltem Kurt Yüksel¹, Güldae Cengiz Seval¹, Klara Dalva¹, Gamze Ceylan², Filiz Akal¹, Sinem Ceviz Bozdağ¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Günhan Gürman¹, Meral Beksac¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Akaraba Dışı Doku Bankası

Giriş: Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) de verici tespiti ve doğru verici tercihi nakil başarısını etkileyen önemli unsurdur. Akaraba dışı vericilerden (ADV) nakillerde HLA10/10 özdeş verici bulma olasılığı yaklaşık %30 ; HLA9/10 özdeş ADV bulma olasılığı ise çok daha yüksektir. Ülkemizde ADVlere, TÜRKÖK aracılı yurt içi ve TRAN TRIS aracılı yurt dışı (YD) bankalar aracılığıyla ulaşılmaktadır. TÜRKÖK vericilerinden yapılan nakiller her geçen gün artmaktadır. Vericilere hızlı ulaşılabilir olması hem nakil başarısını arttırmakta hem de nakil maliyetlerini düşürmektedir.

Amaç: TÜRKÖK ve Yurtdışı HLA10/10 ya da HLA 9/10 özdeş ADV nakillerinin, sağkalım GVHD, ve relaps oranları açısından karşılaştırılması.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2010-Ekim 2020 tarihleri arasında akut lösemi ve MDS tanısıyla AKHN yapılan hastalar geriye dönük değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 160 hastanın medyan yaşı 42, E/K oranı 95/65 dir. Hastaların n=129 (%80.6) YD, n=31 (%19.4) TÜRKÖK vericisidir. YD vericilerde 10/10 ve 9/10 özdeşlik : n=62 (%48) ve n=67 (%52) iken; TÜRKÖK vericilerinde sırasıyla n=15 (%48.4) ve n=16 (%51.6)dır. Transplantasyon ile ilgili hasta özellikleri Tablo1 de gösterilmiştir.

Sonuçlar: YD ve TÜRKÖK HLA 10/10 ve 9/10 özdeşlik durumuna göre sağkalım oranları arasında fark yoktur. 1,2,3,4 nolu grafiklerde sağkalım eğrileri ve p değerleri gösterilmiştir. Tablo2 GVHD, relaps, ölüm oranları verilmiştir. Ancak istatistiksel anlamlı fark olmasa da, 9/10 TÜRKÖK vericiden yapılan nakiller, 10/10 TÜRKÖK verici nakiller ile karşılaştırıldığında; sağkalım oranları daha iyi, relaps oranları daha düşüktür. ADV uygun vericiyi seçerken antijen/allel uyumu kadar HLADPB1 antijen yani T hücre epitop grup özdeşliği de önemlidir.(1).HLADPB1 özdeşliği açısından 25 TÜRKÖK verici değerlendirilerek, mevcut uyumsuzluğun permisif olup olmadığı olduğu kaydedilmiştir (Tablo3).

ADV seçiminde HLADPB1 transplant başarısını öngören önemli bir antijendir (1). Çalışma popülasyonumuzda, 10/10 özdeş nakillerde "permisif olmayan" uyumsuzluğun daha fazla olması, transplantasyon sonrası ölüm riskini arttıracak için bu farka neden olmuş olabilir. Ayrıca, permisif ve permisif olmayan uyumsuzlukların ADV KHN'de lösemilerde relaps riskini azalttığı gösterilmiştir. Hasta popülasyonumuzda TÜRKÖK 10/10 özdeş nakillerdeki, HLADPB1 uyumunun daha fazla olması bu grupraiki yüksek relaps oranını açıklayabilir.

Tartışma: ADV nakillerde yurtiçi vericiden yapılan nakil sağkalımları, daha önce yapılmış çalışmalardakilere benzerdir (2,3). ADV seçimi yapılırken, mutlaka HLADPB1 durumu değerlendirilmelidir. Tek merkezli bir pilot çalışma olarak değerlendirilen bu çalışmamız, çok merkezli çalışmalar planlanarak, yurtiçi ve yurt dışı ADV seçiminde, T hücre epitop grubu özdeşliği dikkate alınarak seçim yapılmasında yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Allojeneik kök hücre nakli, HLADPB, akut lösemi, MDS

Kaynaklar

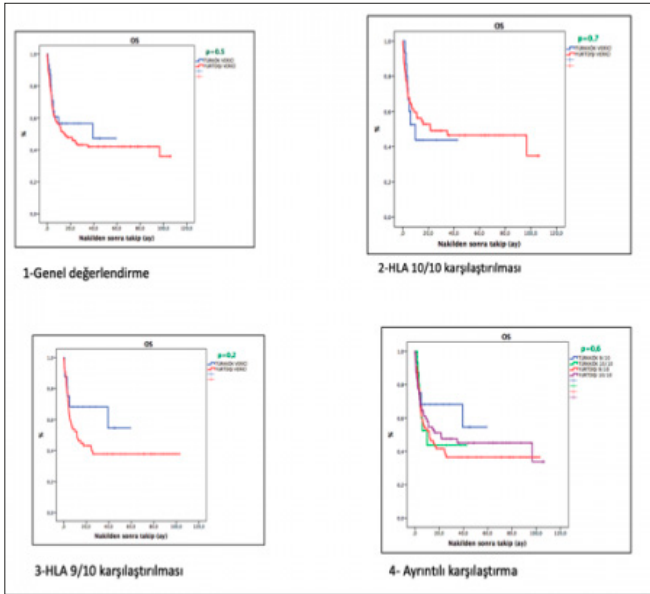
1. Katharina Fleischhauer, Bronwen E Shaw, Theodore et al. Gooley et al Lancet Oncol 2012 April :13(4).
2. Fatma Keklik Karadağ, Nur Akad Soyer, Ayşenur Arslan ve ark.AKRABA DIŞI HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE YURT İÇİ VE YURT DIŞI VERİCİLERİN NAKİL BAŞARISI FARKLI MI? Sözel bildiri SS 04 UKİTHT2020
3. Deniz Gören Şahin, Nurcan Özçelik, Emine Tülay Özçelik, Mutlu Arat. Türkök'ün Kurulması Akarabadışı Kök Hücre Nakil Etkinliğimizi Nasıl Etkiledi? Geriye Dönük Tek Merkez Değerlendirmesi Sözel Bildiri Ss20 UKİT2020

Tablo-1, 2 ve 3

Tablo-1	Yücekte 9/10 (n=16)	Yücekte 10/10 (n=11)	Yurtdışı 9/10 (n=67)	Yurtdışı 10/10 (n=62)
Hastalık Rejimi	-	-	1 (N1,3)	-
Transplantasyon	1 (N6,3)	1 (N9,7)	1 (N1,3)	2 (N3,2)
Stop	1 (N6,3)	-	1 (N1,3)	1 (N1,6)
YD	-	-	1 (N1,3)	5 (N8,1)
Flu-TBI	-	-	-	1 (N1,6)
Cy-TBI	2 (N12,5)	4 (N36,7)	30 (N44,8)	12 (N19,4)
Flu-Nel	1 (N6,3)	1 (N9,7)	11 (N16,4)	12 (N19,4)
Flu-Bu	1 (N6,3)	1 (N9,7)	30 (N44,8)	11 (N17,7)
Flu-Bu	4 (N25)	4 (N36,7)	32 (N47,8)	18 (N29)
Cy-TBI	-	-	-	-
Cy-BU	-	-	-	-
Hastalık tipi				
BC	2 (N12,5)	6 (N54)	11 (N16,4)	20 (N32,3)
MA	14 (N87,5)	5 (N46)	56 (N83,6)	42 (N67,7)
GVHD profeksi				
CU-Mex	14 (N87,5)	14 (N126)	50 (N74,6)	52 (N83,9)
CU-Mex	2 (N12,5)	-	14 (N20,9)	10 (N16,1)
CU-Mex	-	1 (N9,4)	-	-
T hücre displazisi				
ADG	14 (N87,5)	11 (N100)	46 (N68,8)	61 (N98,4)
PTCp	2 (N12,5)	2 (N18,2)	1 (N1,5)	1 (N1,6)
Nakil öncesi hastalık durumu				
1. T1	4 (N25)	4 (N36,3)	27 (N40,3)	24 (N38,7)
2. T1	-	-	-	1 (N1,6)
3. T1	4 (N25)	4 (N36,3)	20 (N29,9)	23 (N37)
AKİF hastalık				
2. AKİF	-	2 (N18,2)	1 (N1,5)	5 (N8,1)

Tablo-2	TÜRKÇÖK 9/10 (n=16)	TÜRKÇÖK 10/10 (n=15)	YURTDIŞI 9/10 (n=67)	YURTDIŞI 10/10 (n=62)
Akut GVHD	7 (%43,8)	3 (%20)	31 (%46,3)	24 (%38,7)
Kronik GVHD	-	1 (%6,7)	12 (%17,9)	8 (%12,9)
Nüks	4 (%25)	9 (%60)	21 (%31,4)	25 (%40,3)
Ölüm	6 (%37,5)	8 (%53,3)	42 (%62,7)	34 (%54,8)

Tablo-3 TÜRKÇÖK VERİCİLERİNDE YAPILAN ve HLA-DPB1 LOKUSU TİPLENDİRİLMİŞ OLAN NAKİLLER (n= 25 hasta içi)			
HLA-DPB1 uyumlu olanlar	HLA 10/10 (n=15)	HLA 9/10 (n=10)	
	n=6	n=4	
	20%	Aktif uyumsuz n=0	Aktif uyumsuz n=2
		0%	8%
HLA-DPB1 uyumsuz olanlar	n=9	n=6	
	20%	Aktif uyumsuz n=0	Aktif uyumsuz n=6
			8%
	Permisiz: n=5		Permisiz: n=6
	55,6%		75%
	Non-Permisiz: n=4		Non-Permisiz: n=2
	44,4%		25%



Resim 1. Sağkalım eğrileri

■ Lenfoma

SS-61 Referans Numarası: 147

PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMA HASTALARINDA İLK SIRA TEDAVİ SONRASI OTOLOG KÖK HÜCRE DESTEKLİ YÜKSEK DOZ TEDAVİ

Ayla Gökmen¹, Ender Soydan¹, Uğur Şahin¹, Mevlüde Kural Okcu¹, Kerem Ozan Özkumur¹, Şahika Şen¹, Önder Arslan², Muhit Özcan²¹Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji Kliniği²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Giriş ve Amaç: Primer santral sinir sistemi lenfomaları (PSSSL), prognoz ve tedavi açısından diğer non-hodgkin lenfomalarından (NHL) farklılık gösteren, daha nadir ve agresif bir ekstranodal NHL tipidir. Kliniğimizde ilk sıra tedavi sonrası otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi

uygulanmış PSSSL hastalarının tedaviye yanıtı ve sağkalımı retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar ve Yöntem: Haziran 2012 - Ağustos 2020 arasında Medicana International Ankara Hastanesinde ilk sıra tedavi sonrası otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi verilen 15 primer santral sinir sistemi lenfoma (PSSSL) hastası (7 kadın, 8 erkek hasta) değerlendirildi.

Bulgular: Medyan yaş 47 (16-78) olup, ilk sıra tedavi de 13 hasta 1-4 kür MATRix tedavisi (9 Hastada 4 kür, 1 hastada 2 kür, 2 hastada 3 kür, 1 hastada 1 kür), 1 hasta R-MPV (yaşı ve performansı nedeni ile), 1 hasta HDMTX aldı. İlk sıra tedavi sonrası 11 hastada tam yanıt, 2 hastada parsiyel yanıt elde edildi. 2 hastada progresyon nedeni ile otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi öncesi RT verildi. Kök hücre destekli yüksek doz tedavide hazırlık tedavisi olarak 10 hastada TEAM, 4 hastada R-CVB, 1 hastada R-BEAM kullanıldı. 64 ve 78 yaşında 2 hasta yüksek doz tedavi sonrası taburcu olmadan üniteye ex oldu. 13 hastanın yüksek doz tedavi sonrası değerlendirmelerinde 12 hastada tam yanıt, 1 hastada erken progresyon saptandı. Takipte tahmini ortalama toplam sağkalım 91.2 ± 36.3 ay, 5 yıllık toplam sağkalım %62 olarak saptandı.

Tartışma ve Sonuç: İlk sıra tedavi sonrası yanıt alınan PSSSL hastalarında, santral sinir sistemine yönelik hazırlık tedavileri içeren otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi ile konsolidasyon uzun süreli sağkalım sağlayan etkin bir tedavi yaklaşımıdır.

Anahtar kelimeler: primer santral sinir sistemi lenfoması, otolog kök hücre, yüksek doz tedavi

■ Deneysel Kök Hücre Nakli

SS-62 Referans Numarası: 148

SAĞLIKLI KÖK HÜCRE DONÖRLERİNDE GÜNDE BİR KEZ VE İKİ KEZ GCSF UYGULAMASININ KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülkan Özkan¹, Cengiz Bal², Atilla Özkan¹¹Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd²Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Abd

Giriş: Allogeneik kök hücre nakillerinde periferik kan kaynaklı kök hücre kullanımı oldukça sık olmakla birlikte sağlıklı donörlerde mobilizasyon için recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rGCSF) uygulamasının optimal doz ve şeması ile ilgili bir standardizasyon yoktur. Günde bir kez uygulama ile bölünmüş dozda iki kez uygulama arasındaki farkı analiz etmek için yapılmış az sayıda çalışmada 2 kez uygulamanın 5. günde bir kez uygulamanın 4. günde daha verimli uyduğunu düşündürmüştür. Bu çalışmada merkezimizde sağlıklı kök hücre vericilerinde kullanılmış GCSF şemaları karşılaştırılmıştır.

Metot: Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2014 ile 2020 yılları arasında kök hücre donörü olmak için uygun şartları sağlayan toplam 332 gönüllü vericinin (63 akraba, 269 akraba dışı) verileri retrospektif olarak analiz edildi. Günde tek doz 10 mikrogram/kg/gün (Grup A) ve günde 2 kez 5 mikrogram/kg/doz (Grup B) filgrastim uygulanan donörlerin verileri karşılaştırıldı. Donörlerin demografik verilerine ek olarak, filgrastim uygulama önce ve sonrası 5. günde Grup A ve B arasında lökosit, hematokrit, hemoglobin, trombosit, lenfosit ve monosit değerlerinin karşılaştırılması, Grup A ve B arasında 5. günde periferik kan CD 34 %ve mutlak sayısının, aferez ürünün CD 34 %ve mutlak sayısının, aferez ürünün CD 34 X10⁶/donör kg sayısının karşılaştırılması yapıldı. Analizlerde SPSS for Windows 21.0, kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren verilerde Independent samples t test (Bağımsız örneklerde t testi), normal dağılım göstermeyen verilerin analizinde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Oluşturulan çapraz tabloların istatistiksel değerlendirilmesinde Ki-Kare testlerinden yararlanıldı. Veriler sayı yüzde, Mean±SD ya da Median(Q1;Q3) olarak özetlendi ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya ortalama yaşı 33,05± 0,5 (min_max: 12-77) olan toplam 332 (98 kadın, 234 erkek, yaş: ort) sağlıklı kök hücre vericisi dahil edildi. Filgrastim uygulama şemasına ulaşılabilen 282 donör verisi

karşılaştırıldı. Donörlerin %68,7'sini Grup A, %31,2'sini Grup B oluşturmaktaydı. Akraha donörlerde daha sık bölünmüş doz tercih edildiği görüldü (%84,6, n=22). Akraha donörler anlamlı olarak daha ileri yaşta idi (p=0,002). Grup A'da anlamlı olarak donör ağırlıkları daha fazla bulundu (p=0,001). Filgrastim öncesi lökosit, hemoglobin, trombosit, lenfosit ve monosit değerleri arasında iki grup arasında fark tespit edilmedi. Filgrastim sonrası lökosit sayısının (p<0,001), HCT değerinin (p=0,001), monosit sayısının (p=0,004) Grup B'de Grup A'ya göre anlamlı daha yüksek, lenfosit sayısı anlamlı düşük (p<0,001) ve trombosit sayısının farksız olduğu tespit edildi. Grup B'de donörlerin periferik kan mutlak CD34 sayısı anlamlı olarak daha yüksek (p=0,001) iken periferik kan CD34%, aferez ürünü CD34% ve aferez ürünü lökosit sayısı arasında iki grup arasında fark tespit edilmedi. Cihaz verimliliği anlamlı olarak Grup A da daha yüksek olmasına rağmen Grup B'de CD34X10⁶/donör kg anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (p<0,001).

Sonuç : Çalışmamızın sonucu günde iki kez 5 mikrogram/kg/doz filgrastim uygulamasının periferik kök hücre toplamasında daha verimli olduğunu düşündürmektedir. Lee ve ark. çalışmasında ve Kröger ve ark. çalışmasında günde 2 kez 5 mikrogram/kg/doz uygulamasının daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Fakat Komeno ve ark. çalışması 400 mikrogram/m²/günlük doz uygulamanın 4. gününde toplama yapılması halinde benzer kök hücre miktarı elde edildiğini göstermiştir. Farklı doz ve uygulama şekli ile ilgili çalışmaların sonuçlarına katkı sağlamak için yapılan çalışmamızın prospektif ve daha fazla donör sayısı içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Allogeneik, Kök Hücre, GCSF, Donör

■ Deneysel Kök Hücre Nakli

SS-63

Referans Numarası: 149

OTOLOG VE ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE LEVOFLOKSASİN PROFLAKSİSİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Gülkan Özkan¹, Alphan Şekuri², Yasemin Çınar³, Atilla Özkan¹

¹Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bd

²Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi, İç Hastalıkları Abd

³Yeditepe Üniversitesi Tıp Bilimleri

Giriş: Bakteriyel enfeksiyonlar olog kök hücre nakli (OKHN) ve allogeneik kök hücre nakli (AKHN) alıcılarında önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Her iki nakil tipinde de bakteriyel enfeksiyonların profilaksisinde kılavuzlarda standart bir öneri yoktur ve merkezlerin deneyimine göre değişiklik göstermektedir. Bu çalışmada merkezimizde OKHN ve AKHN yapılan hastalarda kullanılan levofloksasin profilaksisinin başlanma zamanına göre hastalarda gelişen enfeksiyon bulguları ve etkenlerinin karşılaştırılması, enfeksiyon gelişen hastalardaki klinik sonlanım ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Metot: Yeditepe Üniversitesi İhtisas Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2018 ile 2020 yılları arasında OKHN ve AKHN yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. OKHN yapılan 23 (9 MM ve 14 NHL) ve AKHN yapılan 12 (10 AML, 1 NHL ve 1 ALL) hastanın verileri değerlendirildi. MM hastalarında 200 mg/m² melfelan, NHL tanılı hastalarda BEAM hazırlık rejimi, AKHN olan hastaların %83,3 (n=10) myeloablative hazırlık rejimi kullanılmıştı. Bu hastaların bir bölümünde levofloksasin hazırlık rejimi ile birlikte başlanmış olup OKHN için Grup O1 –AKHN için Grup A1 olarak tanımlandı, Grup O2 ve Grup A2 ise nakil gününde levofloksasin başlanan hastalar olarak tanımlandı. Farklı nakil tiplerindeki gruplar arasında demografik veriler, febril nötropeni gelişimi, bakteriyel enfeksiyon varlığı ve tipi, 30 günlük sağkalım karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS20 programı kullanıldı.

Bulgular: Ortalama yaşı 54,5±14,5 ve median takip süresi 6 ay (0-13) olan toplam 35 hasta (18 kadın, 17 erkek) çalışmaya alındı. 22 hastaya (6 MM, 8 NHL, 7 AML, 1 NHL) hazırlık rejimi (Grup 1) ile birlikte, 13 hastaya (3 MM, 6 NHL, 4 AML) nakil gününde (Grup 2) profilaksi başlandığı tespit edildi, bu iki grup arasında febril nötropeni gelişim sıklığı, gelişim günü, tespit edilen enfeksiyonlar, üreme farklılığı, sağ kalım ve izlem süresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi. AKHN ve OKHN grupları kendi arasında

karşılaştırıldığında AKHN hastalarının anlamlı olarak daha genç yaşta olduğu, kan kültüründe üremenin anlamlı olarak daha sık olduğu ve gram negatif enfeksiyonların anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi. Grup O1 ile Grup O2 arasında ve Grup A1 Grup A2 arasında yaş, cinsiyet, transfüze edilen kök hücre miktarı, febril nötropeni gelişimi açısından anlamlı fark tespit edilmedi (OKHN %57,1 ile %55,5, AKHN %87 ile %75). Her iki nakil tipinde de Grup 1 ve grup 2 arasında nötrofil ve trombosit engraftman süresi açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Kan kültüründe üreme açısından Grup O1 -O2 ve Grup A1-2 arasında fark tespit edilmedi (OKHN p= 0,383, AKHN p=0,473). 30 günlük sağ kalım gruplar arası benzer tespit edildi.

Sonuç: Levofloksasin ile bakteriyel enfeksiyon profilaksisi yaptığımız ve ilacın başlama zamanına göre ayırarak değerlendirdiğimiz OKHN-AKHN yapılan hastalarımızın sonuçlarını gruplar arasında benzer tespit ettik. Literatürde ilaç kullanan ve kullanmayan veya farklı ilaçların kullanıldığı gruplar arasında yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda levofloksasin profilaksisinin özellikle santral line ilişkili enfeksiyonların sıklığında azalmaya neden olduğu fakat dirençli suş enfeksiyonlarını arttırdığı gösterilmiştir. İlacın kullanımının farklı zamanlarda olması ile ilgili literatürde örnek çalışma yoktur.

Anahtar kelimeler: levofloksasin, profilaksi