

15.

Ulusal Kemik İliği
Transplantasyonu ve
Hücreyel Tedaviler
Kongresi

16 - 19 Mart 2023, ANTALYA

■ **Bildiri Özetleri**
Sözel Bildiriler

■ Multipl Myelom

SS-01

Referans Numarası: 112

OPKHN SONRASI ERKEN NÜKSÜ BELİRLEMEDE EBMT, CIBMTR VE GIMEMA SKORLARININ AÜTF VERİLERİNDE KARŞILAŞTIRILMASI

Meral Beksac, Güldane Cengiz Seval, Sinem Civriz Bozdağ, Selami Koçak Toprak, Meltem Kurt Yüksel, Pervin Topçuoğlu, Önder Arslan, Muhit Özcan, Taner Demire, Osman İlhan, Günhan Gürman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

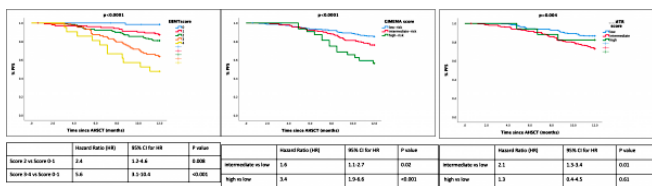
Giriş: Yüksek doz kemoterapiyi takiben yapılan olog periferik kök hücre nakli (OPKHN), multipl miyelom (MM) tedavisindeki yerini hala korumaktadır. İndüksiyon, hazırlama rejimleri ve nakil sonrası pekiştirme ile idame tedavilerindeki gelişmelere rağmen hala şifa sağlanamamakta önemli oranda tanıdan sonra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

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

Sonuçlar: Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 62 yıl (aralık:36-83 yıl) ve kadın/erkek: %43,4/%56,6. Altmış hastamıza (%19,5) konsolidasyon tedavisi ve 108 hastamıza (%19,5) da idame tedavi verildi. OPKHN sonrası medyan takip süresi 38,4 ay (aralık:12-156 ay) olup 82 hastanın (%20) 12 ay içinde nüks ettiği görüldü. Hastaların skor gruplarına göre özellikleri ve dağılımı tabloda görülmektedir. Erken nüks görülme oranları; EBMT skor gruplamasına (ISS, OPKHN sırasındaki yanıt ve performans durumu) göre Skor 0'da %1,4 ve 1'de %12,6 iken CIBMTR düşük riskte %13,4 ve S-ERMM düşük-riskte ise %14,4 olarak görüldü. EBMT skor 0'ın CIBMTR ve GIMEMA modellerine göre çok düşük riski daha iyi belirlediği görüldü. Benzer olarak; EBMT skor 3 (%36,3) ve 4'ün (%56,3) de, skor 5'e denk gelen, CIBMTR yüksek (%17,6) ve S-ERMM yüksek (%43,7) riske göre erken nüksün en iyi belirleyicisi olduğu görüldü. Hiç nüks riski olmayan EBMT skor 0'ın çok iyi riskli hastaları da CIBMTR veya S-ERMM düşük risk gruplarına göre daha iyi belirlediği gözlemlendi. Erken nüks için HR'nin en yüksek ve belirleyici olarak EBMT skorlarında: **3.4** (95% CI, 1.9-6.6; S-ERMM yüksek vs düşük; p<0.001), **5.6** (95% CI, 3.1-10.4; EBMT skor 3-4 vs. 0-1; p<0.001), and **1.3** (95% CI, 0.4-4.5; CIBMTR yüksek vs düşük p=NS). Skorların PFS üzerine etkisi Figure-1'de gösterilmiştir.

Tartışma: Erken nüks tahmin modelleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. S-ERMM ve CIBMTR puanları, indüksiyon/hazırlık rejimleri veya kolay ulaşılamayan belirteçlere dayalı olarak belirli popülasyonlarla sınırlıdır. ASH 2021'de sunulan EBMT skoru (Beksac ve ark.), gerçek yaşamda sıklıkla kullanılan üçlü indüksiyon ve hazırlık rejimi veri setine dayalı olarak geliştirilmesi nedeniyle diğer skorlardan ayrılmaktadır. Bu analizde, EBMT, CIBMTR ve S-ERMM skorumu harici bir kohortta doğrulamaya çalıştık ve EBMT skorlama modelinin, OPKHN sonrasında erken nüks için çok düşük ve çok yüksek riskli hastaları en iyi tanımlayan güvenilir bir araç olduğunu gösterdik. Gelecekte, moleküler özelliklerin de dahil edilmesi ile bu prototip modelin geliştirilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: olog periferik kök hücre nakli, multipl miyelom



Figür 1.

Tablo 1.

n=410	EBMT SCORE					CIBMTR SCORE			S-ERMM SCORE		
	Score 0 (n=67)	Score 1 (n=103)	Score 2 (n=131)	Score 3 (n=88)	Score 4 (n=21)	Low risk (n=193)	Intermediate risk (n=200)	High risk (n=17)	Low risk (n=235)	Intermediate risk (n=143)	High risk (n=32)
Pre-AHCT 2VQPR	67 (100%)	69 (66.9%)	58 (44.2%)	8 (9%)	1 (4.7%)	137 (70.9%)	61 (30.5%)	5 (29.4%)	127 (54%)	62 (43.3%)	14 (43.7%)
Post-AHCT 2VQPR	66 (98.5%)	91 (88.3%)	108 (82.4)	65 (73.8%)	8 (38%)	172 (89.1%)	153 (76.5%)	13 (76.4%)	195 (82.9%)	120 (83.9%)	23 (71.8%)
High-risk cytogenetic (n=59)	7 (10.4%)	11 (10.6%)	23 (17.5%)	14 (15.9%)	4 (19%)	26 (13.4%)	29 (14.5%)	4 (23.5%)	8 (3.4%)	28 (19.5%)	23 (71.8)
Early relapse (n=82)	1 (1.4%)	13 (12.6%)	25 (19%)	32 (36.3%)	11 (52.3%)	26 (13.4%)	53 (26.5%)	3 (17.6%)	34 (14.4%)	34 (23.7%)	14 (43.7%)
No relapse (n=197)	58 (86.5%)	63 (61.1%)	49 (37.4%)	24 (27.2%)	3 (14.2%)	113 (58.5%)	77 (38.5%)	7 (41.1%)	137 (58.2%)	51 (35.6%)	9 (28.1%)
Median PFS mos	NR	98.3 mos	32.3 mos	22.4 mos	12.6 mos	47.1 mos	32.5 mos	35.8 mos	60.3 mos	28.5 mos	18.6 mos
PFS-12 mos %	98.5%	87.5%	80.9%	63.6%	47.6%	86.5%	73.1%	82.4%	85.4%	76.2%	56.3%
PFS-3 years %	82.1%	62.2%	42.6%	31.1%	26.4%	55.3%	46.3%	48.8%	61.2%	38%	32.9%

■ Lenfoma

SS-02

Referans Numarası: 71

OKHN OLAN LENFOMA HASTALARINDA NAKİL SONRASI T HÜCRE SUBGRUPLARININ DEĞİŞİMİ VE T HÜCRE TÜKENMİŞLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Kayra Somay¹, Elif Birtaş Ateşoğlu², Özgür Albayrak², Ümit Barbaros Üre², Meltem Olga Akay², Zelay Şahin Tırnova², Burhan Ferhançoğlu²

¹Koç Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²Koç Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bölümü

³Koç Üniversitesi Hastanesi, Kuttam

Amaç: Olog kök hücre transplantasyonu (OKHN) sonrası kemik iliğinde rejenere olan hücrelerin kompozisyonu ve fonksiyonu nakil tedavisinin başarısını etkileyen faktörler arasındadır. Fonksiyon yetersizliği ile ilişkili tanımlanmış kavramlardan biri, T hücre tükenmesidir. Bu kavram, kronik antijen maruziyeti sonucu T hücrelerinin sitokin salgılamaya ve çoğalmaya yeteneğini kaybı ve çoklu inhibitör reseptörlerin ekspresyonu ile karakterize edilir. Bu çalışmada, olog kök hücre nakli sonrası lenfoma hastalarında T hücre alt gruplarındaki değişimin ve T hücre tükenmesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfoma tanılı 32 hastanın hazırlama rejimi öncesi ve OKHN sonrası 30,90,180. günlerde alınan periferik kan örnekleri alındı. Bu kanlardan akım sitometri analizi ile T hücre alt kümeleri ve tükenme belirteçleri (LAG-3 ve PD-1) ifade eden T hücrelerinin oranları belirlendi. Yaşlanmayı incelemek için CD57+ CD28- T hücreleri analiz edildi.

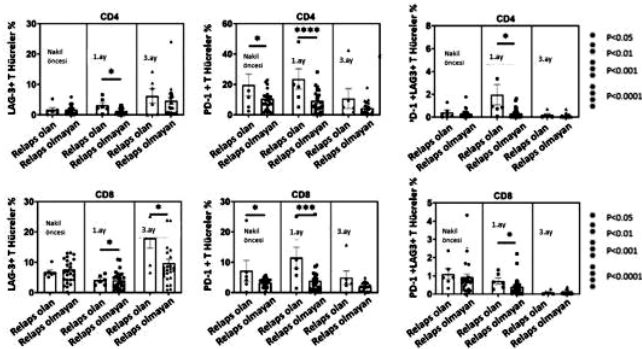
Bulgular: Transplantasyon sonrası CD4+ T hücre sayısının anlamlı olarak düşük olduğu saptandı ve CD4+/CD8+ oranında istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlemlendi. Transplantasyon öncesi hastaların T hücrelerinde belirgin yaşlanma belirteçlerinde anlamlı değişiklik olmadı. CTLA-4, yalnızca Treg'lerde analiz edildi ve ekspresyonu, nakilden sonraki 6. ay içinde önemli ölçüde arttı. LAG-3 ve PD-1'in hem tekli hem de kombine ekspresyonları transplantasyondan önce mevcuttu. Nakilden sonra bu reseptörlerin ifadesinin azaldığı fark edildi. Ancak LAG-3 ekspresyonunun nakil sonrası 3. ayda, PD-1 ekspresyonunun ise 6. ayda arttığı saptandı. Bu değişiklikler relaps olan hastalarda daha belirgindi ve relaps olan hastalarda inhibitör reseptörlerin ekspresyonları, relaps olmayan hastalara kıyasla nakil sonrası ilk ayda anlamlı derecede yüksekti (Tablo 1) (Resim 1).

Sonuç: Sonuçlar, OKHN'den sonra T hücrelerin hem alt grup popülasyonlarının hem de tükenmişlik belirteçlerinin değiştiğini göstermektedir. Nükseden hastaların erken dönemde daha yüksek seviyede inhibitör reseptör ekspresyonu olmaları bu moleküllerin nakil sonrası hastalık prognozunda belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Lenfoma, Olog kök hücre nakli, T hücre tükenmişliği

Kaynaklar

- Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. Nature Reviews Immunology. 2015;15(8):486-99.
- Zebley CC, Gottschalk S, Youngblood B. Rewriting History: Epigenetic Reprogramming of CD8(+) T Cell Differentiation to Enhance Immunotherapy. Trends Immunol. 2020;41(8):665-75.
- Im SJ, Ha S-J. Re-defining T-cell exhaustion: subset, function, and regulation. Immune network. 2020;20(1).
- Dolina JS, Van Braeckel-Budimir N, Thomas GD, Salek-Ardakani S. CD8(+) T Cell Exhaustion in Cancer. Front Immunol. 2021;12:7152
- Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. Nat Rev Immunol. 2015;15(8):486-99.
- Lucas F, Pennell M, Huang Y, Benson DM, Efebera YA, Chaudhry M, et al. T Cell Transcriptional Profiling and Immunophenotyping Uncover LAG3 as a Potential Significant Target of Immune Modulation in Multiple Myeloma. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(1):7-15.
- Merryman RW, Redd R, Jeter E, Wong JL, McHugh K, Reynolds C, et al. Immune Reconstitution following High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation with or without Pembrolizumab Maintenance Therapy in Patients with Lymphoma. Transplant Cell Ther. 2022;28(1):32.e1-e10.
- Chung DJ, Pronschinske KB, Shyer JA, Sharma S, Leung S, Curran SA, et al. T-cell Exhaustion in Multiple Myeloma Relapse after Autotransplant: Optimal Timing of Immunotherapy. Cancer Immunol Res. 2016;4(1):61



Şekil 1. Relaps olan ve olmayan gruplardaki inhibitör reseptör ekspresyonları

Tablo 1. Hastaların Temel Karakteristikleri

	Relaps Olmayan	Relaps Olan	p
n	26	6	
Yaş (medyan, aralık)	58.5 (23-70)	53 (47-60)	0.35
Cinsiyet (K/E)	14/12	1/5	0.08
Histoloji: DBBHL/PSSSL/HL/FL/MHL/PTHL	8/5/4/1/6/2	5/0/1/0/0/0	0.12
OKHN Öncesi Sistemik Tedavi Basamak Sayısı	2 (1-4)	2.5 (2-5)	0.10
OKHN Öncesi Hastalık Durumu : CR/PR	24/2	5/1	0.52
Transplant Endikasyonu : Relaps Hastalık/ Primer Konsolidasyon	14/12	5/1	0.38
Hazırlama Rejimi: BEAM/ Karmustin Tiotepa	19/7	6/0	0.06
Kök Hücre Sayısı (x106/kg)	6.6(3.5-1.7)	7.3(6-35.2)	0.26
Nötrofil Engrafman Zamanı (medyan, aralık) (gün)	9 (7-10)	9 (8-10)	0.65
Trombosit Engrafman Zamanı (medyan, aralık) (gün)	10 (6-29)	9 (7-15)	0.49
Yatış Süresi (medyan, aralık) (gün)	15.5 (12-34)	16.5 (15-20)	0.49
Febril Nötropeni	25/26	6/6	1
Fungal Enfeksiyon	1/26	0/6	1
CMV Enfeksiyonu	1/26	2/6	0.14
COVID-19 Enfeksiyonu	3/26	1/6	1
1-Yıllık Tüm Sağlıkım	%100	%44	0.001

Multipl Myelom

SS-03

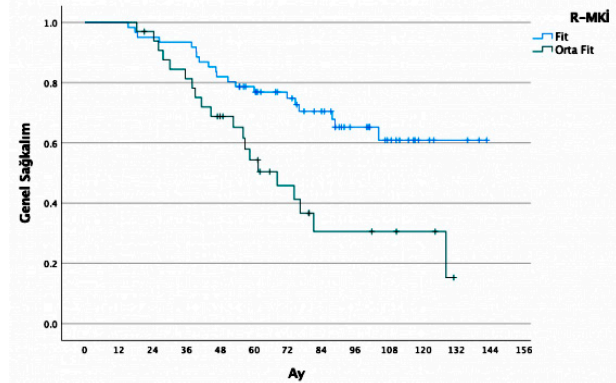
Referans Numarası: 55

OTOLOG HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN MULTİPL MYELOM OLGULARINDA REVİZE MYELOM KOMORBİDİTE İNDEKSİNİN ANALİZİ

Bahar Dakiki Korucu¹, Vildan Özkocaman², Ayşenur Öztürk Arı¹, Seray Türe Aydın¹, Fahir Özkalemkaş²¹Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı²Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Yeni tanı multipl myelom (MM) olguları çoğunlukla yaşlı ve heterojen bir hasta grubu olup, bu olgulara hastalıkla ilişkili olan veya olmayan komorbiditeler eşlik etmektedir. Geçtiğimiz on yılda, medyan sağkalımı 8-10 yılı kadar iyileştiren nakil ve nakil dışı yeni ajanların kullanıma girmesiyle MM tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Tedaviye bağlı ilaç toksisitesinin önlenmesi, genel ve progressyonsuz sağkalımın belirlenmesi ve tedaviden fayda görecek hasta grubunun daha iyi belirlenebilmesi amacıyla MM hastalarında böbrek yetmezliği risk faktörleri, solunum fonksiyonları ve performans durumunu içeren basit ve geçerli bir komorbidite indeksi olan Myelom Komorbidite İndeksi (MKİ) geliştirilmiş olup yakın zamanlarda bu skor yaş, kırılabilirlik ve sitogenetik özellikler eklenerek revize edilmiştir (R-MKİ). R-MKİ, genel ve progressyonsuz sağkalımın öngörülmesine ve fit (R-MKİ puanı ≤ 3), orta fit (R-MKİ puanı 4-6) ve kırılabilir (R-MKİ puanı > 6) hastaların belirlenmesine olanak sağlamaktadır. R-MKİ aynı zamanda kolay uygulanabilir ve isabetli bir skorlama sistemi olmasıyla da öne çıkmaktadır. Önceki çalışmalarda çoğunlukla yaşlı popülasyonda R-MKİ değerlendirilmiş olup, bu çalışmada ise olog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) olan görece genç hastalarda R-MKİ'nin prognozu öngörmedeki başarısını araştırma amaçlanmaktadır. Çalışmamıza Ocak 2010 – Aralık 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda takipli 18 yaşından büyük MM nedeni olog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) olan 95 hasta dahil edilmiş olup hasta verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 13.04.2022 tarih ve 2022-8/41 no'lu karar ile izin alınmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak yapılmıştır. R-MKİ skorlamasına göre hastalar fit ve orta-fit olarak iki gruba ayrılarak R-MKİ'nin genel ve progressyonsuz sağkalımı öngörmedeki başarısı incelenmiş olup, çalışmamızda daha düşük bir R-MKİ skorunun önemli ölçüde uzamış bir genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Fit olarak sınıflanan hastaların ortalama genel sağ kalım süresi 109,73 ay iken, orta fit grubundaki hastalarda ise bu süre 75,31 ay olarak saptanmıştır (p=0,002). Progressyonsuz sağkalım açısından her iki grupta da anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamız OHKHN yapılan görece daha az kırılabilir hastanın bulunduğu hasta popülasyonunda bile R-MKİ'nin genel sağkalımı öngörebildiğini göstermiştir. Çalışmamızda kırılabilir hastanın bulunmaması ve retrospektif olması kısıtlayıcı yönlerindedir. R-MKİ'nin MM'da prognozu öngördüğünü bildiren az sayıda çalışma mevcuttur, çalışmamız bu yönden literatüre katkıda bulunmakta olup, daha büyük ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: komorbidite, multipl myelom, prognoz



Şekil 1. Hastaların R-MKİ'ye göre genel sağkalımı Kaplan-Meier grafiğinde gösterilmiştir (p<0,05)

Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-04

Referans Numarası: 8

YÜKSEK DOZ MELFALAN REJİMİNİN TEK GÜN İLE EŞİT İKİ GÜNLÜK BÖLÜNÜMÜŞ DOZLARDA UYGULANMASININ KARŞILAŞTIRILMASIVolkan Karakuş¹, Senem Maral², Orhan Kemal Yücel³, Süreyya Yiğit Kaya¹, Ece Vural³, Kübra Çerçi⁴, İlknur Nizam Özen¹, Ozan Salim³, Leylagül Kaynar¹, Ömür Gökmen Sevindik¹¹Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye²İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye³Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye⁴Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Giriş: Multiple myelom(MM) son yıllarda çok sayıda yeni ilağın kullanıma girmesi ile sağkalım üzerine olumlu gelişmelerin sağlandığı hematolojik hastalıklar arasında yer almaktadır. Tüm gelişmelere rağmen halen kür sağlanamayan hastalıkta uygun hastalar için otolog kök hücre nakli (OKHN) tedavisi yerini korumaktadır. Ototolog kök hücre nakli öncesinde uygulanan 200 mg/m² dozundaki yüksek doz melfalan(YDM) multiple myelom hastaları için standart tedavi rejimi olarak kabul edilmiştir(1). YDM ilişkili renal, mukozal ve gastrointestinal yan etkiler hastalarda kullanım zorluğuna neden olmaktadır. Çalışmamızda OKHN sırasında uygulanan YDM tek gün uygulanması ile 2 güne eşit bölünmüş dozda uygulanmasının yan etkiler ve sonuçları karşılaştırmayı planladık.

Metod: İstanbul Medipol Üniversitesi, Antalya EAH ve Akdeniz Üniversitesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitelerinde yeni tanı MM nedeni ile gerçekleştirilmiş OKHN olguları çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet komorbidite gibi demografik verilerinin yanında, toplanan CD34+ kök hücre miktarları, GCSF süresi, nötrofil ve trombosit engraftman günleri, enfeksiyon varlığı ve transfüzyon ihtiyacı verileri geriye dönük değerlendirildi.

Sonuç: Değerlendirilen toplam 218 hastanın %18inde tek gün YDM uygulanırken, geri kalanı toplam dozu 2 güne bölünerek almıştır. Gruplar arası demografik özellikler ve karşılaştırması tablo 1 de verilmiştir. Gruplar arasında infüze edilen hücre sayısında farklılık gözlenmezken, tek gün uygulanan hastalarda nötrofil ve trombosit engraftman süresinin istatistiksel anlamlı uzun olduğu fark edildi. (p:<0.001 ve 0.001).Tüm tek gün hastalarında ve bölünmüş doz hastalarının %71.2 sinde hastalarında GCSF uygulaması +5. günde, diğer hastalarda ise +1. gün başladığı görüldü. Toplam hastanede yatış süreleri benzer bulunurken, infüzyon sonrası tek gün hastalarının daha uzun süre hastanede kaldığı belirlendi. (p0.99 ve p:0.01). Tek gün uygulanan hastalarda nötrofenik süreçte enfeksiyon görülmesinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu tespit edildi (p:0.001). Enfeksiyon üzerine etkili olabilecek parametreler irdelendiğinde melfalan uygulama rejimi, nötrofil ve platelet engraftman süresi ile ilişki gösterilemez iken GCSF başlanma gününün enfeksiyon üzerine istatistiksel anlamlı etki süresi olduğu izlendi (tablo2).

Tartışma: Hastaların hastanede yatış sürelerinde farklılık gözlenmezken, uzamış nötrofenik süreç nedeni ile infüzyon sonrası taburculuk sürecinin daha uzun olmasına neden olmaktadır. Tek gün hastalarında izlenen enfeksiyon oranındaki anlamlı farklılığı bu grupta geç uygulanan GCSF uygulaması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. OKHN sırasında engraftman süreleri infüze edilen hücrelerin sayısı ve kalitesi, hasta ilişkili faktörler ve GCSF uygulaması ile ilişkilendirilmiştir(2). Benzer çalışmalarda GCSF süreleri değişiklik göstermekle birlikte, optimal GCSF uygulaması hakkında görüş birliği yoktur.

Anahtar kelimeler: Multiple myelom, otolog kök hücre nakli, yüksek doz melfalan

Kaynaklar

- Chng WJ, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma. Leukemia. 2014;28:269–277
- Sborov, D.W. et al. G-CSF schedule post-transplant influences duration of severe neutropenia and risk of relapse after autologous transplant in patients with multiple myeloma. Leuk. Lymphoma 2017; 58:2947–2951.
- Crawford, J. et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N. Engl. J. Med. 1991;325:164–170

Tablo 1. Demografik veriler

	Total	Tek gün	İki gün	P değeri
Ortanca yaş(aralık)	60.5(36-75)	58.8(39-72)	61.4(40-75)	0.97
Kadın cinsiyet n(%)	81(45.8)	97(44.9)	16(41)	0.59
Erkek cinsiyet n(%)	96(54.2)	119(55.1)	96(59)	0.70
infüze edilen hücre sayısı	5.84±1.9	5.44±1.6	5.93±2.0	0.15
GCSF +1. gün, n(%)	126(58.3)	0	126(71.2)	<0.001
GCSF +5. gün, n(%)	90(41.7)	39 (100)	51(27.8)	<0.001
Toplam yatış gün	24±6.0	23±9.3	24±5.0	0.99
İnfüzyon sonrası yatış gün	18.71±5.5	20.59±9.3	18.24±4.2	0.01
Nötrofil engraftman gün	10.94±2.9	14.69±4.7	10.16±1.3	<0.001
Platelet engraftman gün	12.16±5.2	17.92±9.3	10.93±2.3	<0.001
İnfeksiyon var(%)	106(49.3)	31(79.5)	101(57.4)	<0.001
İnfeksiyon yok(%)	109(50.7)	8(20.5)	75(42.6)	<0.001
Eritrosit transfüzyon n(%)	120	23(19.2)	97(80.8)	0.23
Platelet transfüzyon n(%)	181	28(15.5)	153(85.5)	0.50

Tablo 2. İnfeksiyon oranı üzerine etkili parametrelerin karşılaştırılması

	HR, CI%95	p Değeri
GCSF başlanma	22.01(7.21-67.17)	<0.001
Trombosit sayısı	0.97 (0.45-2.13)	0.938
Nötrofil sayısı	1.78(0.70-4.58)	0.231
Melfalan uygulama rejimi	0.36 (0.11-1.33)	0.129

Multipl Myelom

SS-05

Referans Numarası: 56

OTOLOG KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILMIŞ MULTİPL MYELOM HASTALARINDA LENALİDOMİD İDAME TEDAVİSİNİN ÖNEMİ: GERÇEK YAŞAM VERİSİMustafa Alperen Tunç¹, Alican Sarsısaltık², Işık Atagündüz³, Tayfur Toptaş³, Asu Ferguson Yılmaz³, Ayşe Tülin Tuğlular³¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı²T.C. Sağlık Bakanlığı, Çayyova İlçe Sağlık Müdürlüğü, Kocaeli³Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı

Amaç: Günümüzde Multipl Myelom için standart tedavi yöntemi naklele uygun hastalarda, yüksek doz kemoterapi ile Ototolog Kemik İliği Transplantasyonu (OKIT) yapmaktır. Ancak OKIT sonrası hastaların bir kısmında relaps geliştiği görülmüştür. Bu sebeple OKIT sonrası hastalara idame tedavi verilmesi gündeme gelmiştir. Yapılan faz 3 randomize kontrollü klinik çalışmalarda OKIT sonrası Lenalidomid idame tedavisi verilen hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS)'da iyileşme görülmüştür. Ancak Lenalidomid idame tedavisi alan hastalarda çeşitli yan etkiler görülmüştür. Çalışmamızda Lenalidomid idame tedavisinin etkinliği, görülen yan etkiler, PFS ve OS incelenecektir.

Yöntem: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2010-2022 tarihleri arasında Multipl Myelom sebebi ile OKIT yapılmış hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. OKIT sonrası Lenalidomid idame tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri, yapılan görüntülemeler, gelişen yan etkiler, idame tedavisine olan yanıtlar ve sekonder primer maligniteler ile ilgili bilgiler toplandı.

Bulgular: Toplamda 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Medyan takip süresi 48,92 aydı. Medyan progresyonsuz sağkalım 60,97 ay olarak bulundu. Medyan genel sağkalım 90,17 ay olarak bulundu. 5 yıllık genel sağkalım oranı %72,8 olarak bulundu. Lenalidomid idame tedavisinde en sık yan etki hematolojik yan etkiler olarak görüldü. Grade 3 ve üzeri en sık yan etki nötropeniydi (%37,5). Tromboembolik olay %14,3 görülürken periferik nöropati %22,8 oranında görüldü. Lenalidomid kesilme nedenleri arasında en sık görülen neden progresyondur (%35,9). Toksikiteye bağlı ilaç kesilmesi %14 hastada görüldü. Sekonder primer malignite sıklığı %1,6 olarak bulundu.

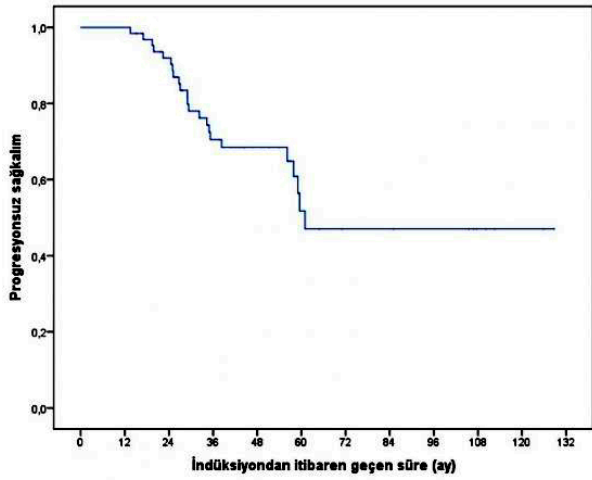
Sonuç: Çalışmamızdaki sonuçlar randomize kontrollü çalışmalar ve gerçek yaşam verilerine benzer bulundu. Lenalidomid idame tedavisinin

progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalıma katkı yaptığı görüldü. Toksikite nedenli ilaç kesiminin az olması, lenalidomid idamesinin güvenli ve tolerabl bir tercih olduğunu gösterdi.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, Lenalidomid, İdame tedavisi, Ototolog kemik iliği nakli

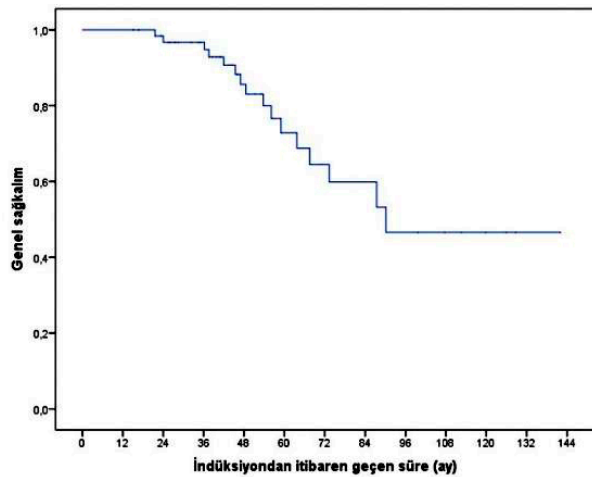
Kaynaklar

1. Attal, M., et al., Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(19): p. 1782-1791.
2. McCarthy, P.L., et al., Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*, 2017. 35(29): p. 3279-3289.
3. Cherniawsky, H.M., et al., The survival impact of maintenance lenalidomide: an analysis of real-world data from the Canadian Myeloma Research Group national database. *Haematologica*, 2021. 106(6): p. 1733-1736.
4. Morgan, G.J., et al., The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*, 2012. 119(1): p. 7-15.
5. Chakraborty, R., et al., Outcomes of maintenance therapy with lenalidomide or bortezomib in multiple myeloma in the setting of early autologous stem cell transplantation. *Leukemia*, 2018. 32(3): p. 712-718.
6. Yang, C., et al., Tolerability and Efficacy of Post Transplant Lenalidomide Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: A Real World Single Centre Experience. *Blood*, 2017. 130: p. 3462.



Risk altındaki hasta sayısı

Şekil 1. Lenalidomid tedavisi altındaki hastalarda indüksiyondan itibaren progresyonsuz sağkalım



Risk altındaki hasta sayısı

Şekil 2. Lenalidomid tedavisi altındaki hastalarda indüksiyondan itibaren genel sağkalım

Tablo 1. Lenalidomid idame tedavisi altında görülen yan etkiler

Yan etki görülmesi	Tüm yan etkiler- n (%)	Grade 3-4 yan etkiler- n (%)
Hematolojik yan etkiler	55 (85,9)	26 (40,6)
Nötropeni	35 (54,7)	24 (37,5)
Anemi	40 (63,5)	6 (9,5)
Trombositopeni	46 (73,0)	14 (22,2)
Enfeksiyon	36 (62,1)	5 (7,8)
Periferik Nöropati	13 (22,8)	1 (1,7)
Tromboembolik olay	9 (14,3)	
Sekonder primer malignite	1 (1,6)	

Tablo 2. Lenalidomid kesilme nedenleri- n(%)

Lenalidomid kesilmesi	38 (59,4)
Progresyon	23 (35,9)
Sitopeni	7 (10,9)
Kas krampları	1 (1,6)
Hipotansiyon ve döküntü	1 (1,6)
Hasta uyumsuzluğu	1 (1,6)

■ Multipl Myelom

SS-06

Referans Numarası: 105

OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN 65 YAŞ VE ÜZERİ MULTİPLE MYELOM HASTALARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Elçin Erdoğan Yücel¹, Ayşe Tuğçe Kırmaz², Merve Kakçı¹, Ömer Şeker¹, Tuğçe Şençelikel³, Aylin Fatma Karataş¹, Osmancan Öztürk¹, Boran Yavuz¹, İnci Alacacıoğlu¹, Güner Hayri Özsan¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi, Hematoloji Bd

²Dokuz Eylül Üniversitesi, İç Hastalıkları Abd

³Ankara Medipol Üniversitesi, Biyoistatistik Bd

Giriş: Genç multiple myelom (MM) hastalarında, 30 yılı aşkın süredir yüksek doz kemoterapi ardından otolog 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 ve/veya 70 yaş üst sınır olarak kabul edilmektedir. MM hastalarında nakil kararı verirken yaş değişkeninin sağ kalım üzerinde etkisini belirlemek amacıyla, kliniğimizde 2012-2022 yılları arasında OKHN uygulanan hastaların verileri analiz edilmiştir.

Yöntem: Ocak 2012 ile Ocak 2022 arasında, tanıdan itibaren 12 ay içinde otolog kök hücre nakli yapılan 141 yeni tanı multiple myelom hastasının verileri retrospektif olarak analiz edildi. Ortalama takip süresi 48 aydır (1-125 ay). Risk skorlaması olarak, international staging system (ISS) ve revise-ISS kullanıldı.

Dahil edilme kriterleri

1) International Myeloma Working group (IMWG) kriterlerine uygun olarak semptomatik, ölçülebilir hastalığı olan ve indüksiyon tedavisi sonrası en az parsiyel yanıt elde edilerek otolog kök hücre nakli yapılmış olan multiple myelom hastaları tarandı.

2) Bu hastalar otolog kök hücre nakline uygun olan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu >%40 olan ve semptomatik kardiyak hastalığı olmayan, karbon monoksit difüzyon kapasitesi >%50 olan ve semptomatik pulmoner hastalığı olmayan) hastalardır.

Dışlama Kriterleri:

- 1) plazma hücreli lösemi, amiloidoz, relaps MM hastaları
- 2) daha önce otolog ya da allojenik nakil yapılan hastalar
- 3) ikincil bir malignitesi olan ve yüksek doz kemoterapi almış olan hastalar
- 4) 4-6 kür indüksiyon sonrası progrese olan hastalar

İndüksiyon kemoterapisi ve kök hücre mobilizasyonu

Hastaların aldığı başlıca indüksiyon tedavileri 1 yada 2 sıra siklofosfamid-bortezomib-deksametazon (VCD) olup, vincristine-adriablastin-dexametazon (VAD), bortezomib-deksametazon (Vd), bortezomib-lenalidomid-deksametazon (VRd) idi.

Nakil için hazırlık rejimi

Hazırlık rejiminde kullanılan melfelan dozu, hastaların komorbiditeleri ve renal fonksiyonlarına göre 200 mg/m², 140 mg/m² olarak uyarlandı.

Engraftman ve Toksikite değerlendirilmesi

Nötrofil engraftmanı için ardışık 3 gün, mutlak nötrofil sayısının 30.5×10^9 /L, trombosit engraftmanı için replasman ihtiyacı olmadan 320×10^9 /L trombosit değerleri kabul edildi.

Sonuçlar: Kliniğimizde yeni tanı almış olan 141 MM hastasının verileri analiz edildi. Yaş grupları arasında monoklonal protein tipi, ISS ve R-ISS evreleri, tanı anında CRAB bulguları yönünden anlamlı fark saptamadık (Tablo 1).

Hazırlık rejimi olarak 65 yaş ve altı hastaların %73'ünde 200 gr melfelan tercih edilmiş iken, 65 yaş üstü hastaların %53'ünde 200 mg melfelan kullanılmıştı (p= 0.046). 65 yaş üstü grupta yüksek doz melfelan genç gruba nazaran daha az sıklıkta tercih edilmişti (Tablo 1).

Trombosit engraftmanı ile yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmamış iken, 65 yaş üstü grupta nötrofil engraftmanının daha uzun sürdüğünü saptadık (p<0.001) (Tablo1).

65 yaş altı ve üstü hasta grupları arasında sağ kalım yönünden anlamlı ilişki saptamadık (Şekil 1 ve 2).

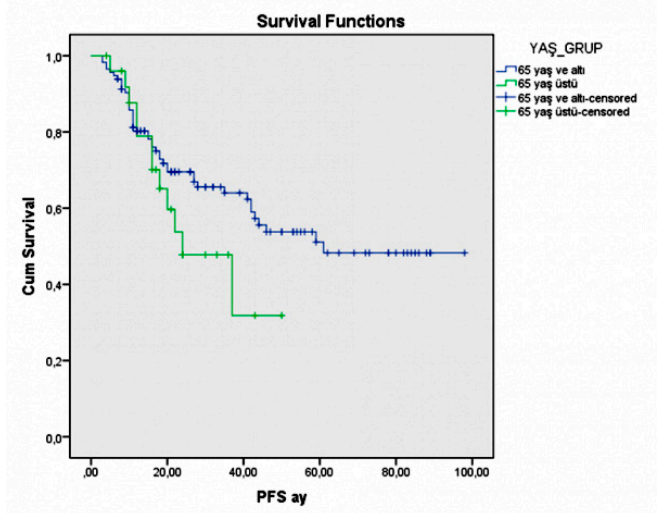
65 yaş altında tanı anında hiperkalsemi olmayan hastalarda PFS'in, hiperkalsemi olan hastalara göre 2,8 kat daha fazla olduğunu saptadık (p=0,003) (Tablo 2)

65 yaş altında Hb<10 olan hastalarda ölüm riski Hb≥10 olan hastalara göre yaklaşık 2 kat daha fazla idi(p=0,046). Yine 65 yaş altında hafif zincir myelomu olan hastaların Ig G myelom hastalarına göre ölüm riski yaklaşık 4 kat daha fazladır (p=0,013) (Tablo 2).

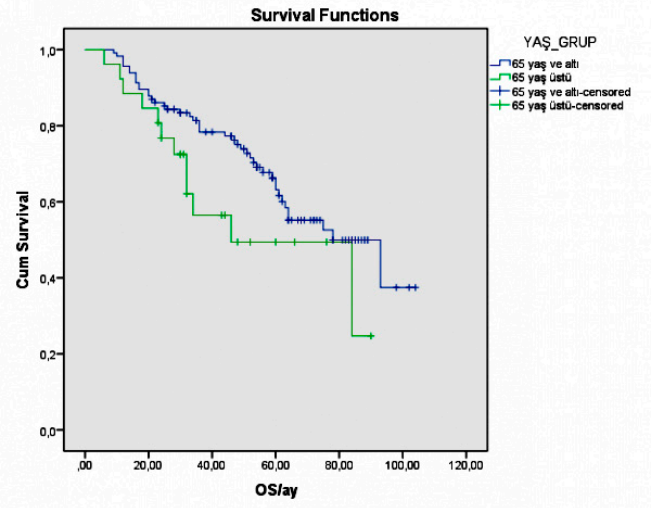
65 yaş üstünde anemi, hiperkalsemi ya da plazmasitom varlığı ile sağ kalım arasında ilişki saptanmamıştır.

Tartışma ve Sonuç: MM hastalarında otolog kök hücre nakli kararında yaş değişkeninden ziyade hastanın performansı ve kliniği göz önüne alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Multiple Myelom, otolog kök hücre nakli



Şekil 1. Yaş grupları arasında Progressyonsuz sağ kalım



Şekil 2. Yaş grupları arasında genel sağ kalım

Tablo 1. ≤ 65 yaş ve >65 yaş hasta gruplarının tanımlayıcı verileri				
	Toplam (N=141)	≤65 yaş n(%) 115(81.6)	>65 y n(%) 26(18.4)	p değeri
Yaş	58(26-72)	56(26-65)	67.5(66-72)	<0.001a
Cinsiyet (Erkek)	88(62.4)	73(63.5)	15(57.7)	0.582b
Cinsiyet (Kadın)	53(37.6)	42(36.5)	11(42.3)	
Immnglobulin alt tipi				0.081b
Hafif zincir	27(19.1)	21(18.3)	6(23.1)	
Ig A	29(20.6)	20(17.4)	9(34.6)	
Ig G	85(60.3)	74(64.3)	11(42.3)	
Hafif Zincir (L)	54(39.4)	45(40.5)	9(34.6)	0.578b
Hafif Zincir (K)	83(60.6)	66(59.5)	17(65.4)	
ISS I	41(32.8)	30(29.4)	11(47.8)	0.182b
ISS II	40(32)	33(32.4)	7(30.4)	
ISS III	44(35.2)	39(38.2)	5(21.7)	
R-ISS I	6(9.5)	5(9.1)	1(12.5)	>0.999c
R-ISS II	32(50.8)	28(50.9)	4(50)	
R-ISS III	25(39.7)	22(40)	3(37.5)	
Kalsiyum >11 mg/dl	14(10.5)	14(13)	0	0.071c
Osteolitik lezyon varlığı	104(77)	85(77.3)	19(76)	0.891b
Hemoglobin <10/ ≥10 g/dl	45(34.1) / 87(65.9)	40(37.4) / 67(62.6)	5(20) / 20(80)	0.099b
Kreatinin ≥2/ <2 mg/dl	27(20.5) / 105(79.5)	25(23.4) / 82(76.6)	2(8) / 23(92)	0.086b
Plazmasitom varlığı	29(20.6)	22(19.1)	7(26.9)	0.375b
Melfelan 140	42(30)	30(26.3)	12(46.2)	0.046b
Melfelan 200	98(70)	84(73.7)	14(53.8)	
Trombosit engraftman günü	12(-27)	12(6-27)	12(6-20)	0.387 a
Nötrofil engraftman günü	10(7-22)	10(7-22)	12(9-16)	<0.001 a
Hastanede yatış süresi (gün)	22(13-64)	21(13-64)	23.5(16-33)	0.090 a
Bakteriyemi Var/yok	105(75.5)	88(77.9)	17(65.4)	0.182b a

Tablo 2. ≤ 65 yaş hastalarda sağ kalımı etkileyen faktörler						
PFS	Univariate			Multiple		
	Hazard Ratio	95% CI	p değeri	Hazard Ratio	95% CI	p değeri
Hafif zincir*			0.234			0,034
Ig A alt tipi	1.059	0,418-2,684	0.904	0,468	0,132-1,659	0,240
I g G alt tipi	0.610	0,285-1,304	0.202	0,252	0,085-0,751	0,013
ISS I			0,962			0,498
ISS II	1,047	0,462-2,370	0,913	1,429	0,488-4,185	0,514
ISS III	0,944	0,420-2,123	0,889	0,784	0,236-2,603	0,691
Hb<10 Hb ≥10*	1,817	0,969-3,407	0,062	2,215	1,013-4,844	0,046
Hiperkalsemi var Hiperkalsemi yok*	2,822	1,426-5,582	0,003	0,500	0,183-1,365	0,176
Plazmasitom	1,714	0,861-3,412	0,125	3,044	1,246-7,437	0,015

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-07 Referans Numarası: 97**ORAL ENFEKSİYON ODAKLARINA SAHİP ALICILARDA KÖK HÜCRE NAKLİ UYGUNLUĞUNUN HAZIRLAMA REJİMLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Can Boğa¹, Selen Nihal Sislî², Abdul Rashhed Bahar¹, Tamer Tamer³, Mutlu Kasar¹, Sibel Başçıl⁴, Hakan Özdoğu¹, Süheyl Asma¹, Yusuf Ziya Demiroğlu⁵, Mahmut Yeral¹

¹Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli Merkezi

²Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, Adana

³Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağzı, Diş Ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Adana

⁴Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Adana

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

Amaç: Oral enfeksiyon odakları (OEO) olan hastaların, nakil sonrası siklofosfamid (Cy) kullanılsın veya kullanılmıyın hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) için uygunluğu yanıtlanmamış bir sorudur. Bu çalışmada, otolog ve allojenik HKHN hazırlama rejimlerine göre OEO etkisi değerlendirilmektedir.

Gereç ve Yöntemler: Otolog grupta 3 çalışma grubu [(carmustine etoposide cytarabine melfalan (BEAM), mitoksantron melfalan (MITO/Mel) ve Mel200, n=502], allojenik grupta ise 6 çalışma grubu [busulfan fludarabine tavşan anti T lenfositik globulin (BuFuALTG), BuFu/Cy, FCyATLG, BuFuCyALTG/Cy, total vücut ışınlanması/Cy (TBI/Cy), ve diğerleri, n=428] yer aldı. Veriler, uluslararası akreditasyon şartlarını karşılayan veri tabanından toplandı. Radyolojik bulgular, gözlemler arası güvenilirlik ölçümü yapılan üç araştırmacı tarafından değerlendirildi.

Bulgular: Oral enfeksiyon odağı'nın varlığı, otolog çalışma gruplarında febril nötropeni ve bölgesel bakteriyel enfeksiyon sıklığını arttırdı. Allojenik grupta ise ilave olarak mukozit sıklığını arttırdı. Oral enfeksiyon odağı ilişkili komplikasyon sıklığı bakımından otolog ve allojenik gruplar arasında fark bulunamadı. Graft versus host hastalığı gelişimi OEO'dan etkilenmedi. Periodontit, kist veya periapikal lezyon varlığı MITO/Mel grubunda, Mel200 grubuna göre, 100 günlük enfeksiyon riskini artırdı (sırasıyla OR = 0,09; %95 GA, 0,01-0,91 ve OR = 0,01; %95 GA, 0,01-10,55; her ikisi için p < 0,05). Erken mortalite bakımından otolog ve allojenik gruplar arasında fark ortaya çıkmadı.

Sonuçlar: Nakil öncesinde OEO tedavisi zaman kayıpları ve beslenme problemlerine yol açmaktadır. Zamanın kısıtlı olduğu durumlarda, OEO olan alıcılara, myeloablative dozlar ve nakil sonrası Cy uygulamasını da içeren çeşitli otolog ve allojenik rejimler ile, nakil yapılmasına uygunluk verilmesi geçerli bir seçenektir.

Anahtar kelimeler: Akut lösemi, Febril nötropeni, Diş çürüğü, Mukozit

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

SS-08 Referans Numarası: 72**TALASEMİ MAJORDE ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE VERİCİDE TALASEMİ TAŞIYICILIĞININ NAKİL BAŞARISINA ETKİSİ VAR MI?**

Selime Aydogdu¹, Başak Adaklı Aksoy², Gizem Zengin Ersoy², Özlem Başoğlu Öner², Ceyhan Bozkurt², Tunç Fişgin²

¹Sbü, Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği

²Altınbaş Üniversitesi, Bahçelievler Medikalpark Hastanesi, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

Özet: Talasemi majör (TM) hastalarının allojenik kök hücre naklinde (allo-KHN) azalan donör kimerizmine yaş, cinsiyet uyumu, kök hücre kaynağı ve miktarı, CMV reaktivasyonu, kan grubu uyumsuzluğu, greft versus host hastalığı (GvHD) gibi birçok faktörün etkisi gösterilmiştir. TM tanılı ve allo-KHN yapılmış 104 hastanın 110 naklinin verilerini retrospektif olarak incelediğimiz çalışmamızda engraftman ve donör kimerizmine etki eden bilinen faktörler dışında donörde talasemi taşıyıcılığı (TT+) varlığının etkisini araştırdık.

Materyal ve metod: Ekim2014-Eylül 2022 tarihleri arasında Bahçelievler MedicalPark Hastanesi Çocuk Kemik İliği nakil ünitesinde allo-KHN yapılan 54'ü si kız si 50'si erkek 104 TM hastası çalışmaya dahil edildi. Donör tiplerine göre hastalar talasemi taşıyıcısı olmayan akraba donörden nakil olanlar (MRD-TT-) Grup 1, talasemi taşıyıcısı akraba donörden nakil olanlar

(MRD-TT+) Grup 2, ve akraba dışı donörden (MUD) kök hücre nakli olan hastalar Grup 3 olarak sınıflandırıldı. 28.günden itibaren izlenen kimerizmde %95 ve üzeri tam kimerik, %95 altı mikst kimerik, %15 altı non kimerik olarak kabul edildi. Kimerizm azalması olan hastalarda etyolojik faktörler değerlendirildi. Gruplar arasında karşılaştırılmalar yapıldı.

Bulgular: Nakil yaşları 410-6785gün arasında değişen 104 hastanın 110 kök hücre naklinin verileri değerlendirildi. İzlem süresi 17-2030 gündü. Grup 1'de 28 hasta (%25,4), Grup 2'de 46 hasta (%41,8), Grup 3'de 36 (%32,8) hasta mevcuttu. Nötrofil ve trombosit engraftman süreleri, hazırlık rejimi, kan grubu uyumsuzluğu, cinsiyet uyumsuzluğu ve CMV viremisi açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı. 110 naklin 47 sinde (%42) kimerizm azalması görüldü, bunların 7'si non kimerik (%6,4) oldu, 29 hasta (%26,6) mikst kimerik kaldı, diğer hastalar tam kimerik oldu. Kimerizm azalması Grup 1'de 8 hastada (%18), Grup 2'de 18 hastada (%38,3), Grup 3'de 21 hastada (%44,7) görüldü, gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0.05). Bu hastaların 24'üne DLI uygulandı, bunların 4'ünde kimerizm kaybı oldu ve 2. kez kök hücre nakli yapıldı. Kimerizm ortalama değerlerine göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmada 1 ve 3. ve 6. ayda kimerizm ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken, son kimerizm ortalamaları Grup 3'de en düşük Grup 1'de en yüksekti, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasında ilk 100 gün ve 100 gün sonrası mortalite farkı görülmedi. Mikst kimerizm en düşük Grup 1 de görüldü (sırasıyla %25, %62,9 ve %48,8). Mikst kimerik kalan hastaların 7'si transfüzyon bağımlı oldu (%24,1). Diğer hastalar stabil mikst kimerik olarak izlenmektedir.

Tartışma: Swaminathan ve ark.larının 265 talasemili hasta ile yaptığı çalışmada KHN'de MRD ve MUD seçiminin mortalite ve morbidite açısından karşılaştırılması yapılmış nakil ilişkili komplikasyonlar MUD grubunda, mikst kimerizm oranı MRD grubunda daha yüksek bulunmuştur (17). Çalışmamızda engraftman süreleri arasında fark görülmezken mikst kimerizm oranı donörde talasemi taşıyıcılığı olan MRD grubunda daha yüksek saptandı. Xiao ve arkadaşlarının 2014 de yaşları 4-60 arasındaki 124 hastada yaptıkları araştırmada allo-KHN sonrası greft fonksiyonunu bozan etkenleri yaş, kan grubu uyumsuzluğu ve CMV enfeksiyonu olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda BK virus varlığı kimerizm azalmasında önemli bir etken olarak görüldü. CMV viremisi ve kan grubu uyumsuzluğunun greft üzerine olumsuz etkisini gözlemledik, ayrıca donörde talasemi taşıyıcılığı varlığının muhtemel bir risk faktörü olabileceğini öngördük.

Sonuç olarak talasemi hastalarında Allo-KHN'de donör seçimi yaparken ilk tercih olan MRD seçiminde özellikle kardeş donörlerde görülen talasemi taşıyıcılığının bilinen risk faktörleri gibi engraftman ve donör kimerizmine olumsuz etki yapabileceği bilinmelidir. Bu konuda çok merkezli ve ileriye dönük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır

Anahtar kelimeler: Talasemi taşıyıcılığı, kök hücre nakli, kimerizm

Kaynaklar

1. Andreani M, Testi M, Gaziev J, Condello R, Bontadini A, Tazzari PL, Ricci F, De Felice L, Agostini F, Fraboni D, Ferrari G, Battarra M, Troiano M, Sodani P, Lucarelli G. (2011). Quantitatively different red cell/nucleated cell chimerism in patients with long-term, persistent hematopoietic mixed chimerism after bone marrow transplantation for thalassemia major or sickle cell disease. *Haematologica*, 96(1), 128-133.
2. Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood Rev*. 2002;16(2):81-5.
3. Ertem M. Talasemi ve orak hücre anemisinde hematopoietik kök hücre transplantasyonu. *Hematolog*. Şubat 2014;4(1):168-187.
4. Sargin D. Graft fonksiyonu ve kimerizm. 08 - 10 Mart 2012, Antalya 7. Ulusal Kemik İliği transplantasyonu ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi
5. Xiao Y, Song J, Jiang Z, Li Y, Gao Y, Xu W, Lu Z, Wang Y, Xiao H. Risk-Factor Analysis of Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *International Journal of Medical Sciences* 2014; 11(6): 652-657.
5. Swaminathan VV, Uppuluri R, Patel S, Ravichandran N, Ramanan KM, Lakshman Vaidhyathan L, Ramakrishnan B, Jayakumar I, Raj R. Matched Family versus Alternative Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Thalassemia Major: Experience from a Tertiary Referral Center in South India. *Biol Blood Marrow Transplant*. 26 (2020):1326-1331.

Tablo 1. Hastaların Genel Özellikleri			
		n	%
Cinsiyet(n=110)	Kız	55	50
	Erkek	55	50
Donör tipi (n=110)	MRDTT-	28	24,4
	MRDTT+	46	41,8
	MUD	36	33,7
Hazırlık rejimi (n=107)	Busulfan	58	54,2
	Treosulfan	49	45,8
GVHD Profilaksisi (n=110)	SikloporinA	2	1,8
	SikloporinA+metotreksat	84	76,4
	SikloporinA+siklofosfamid	2	1,8
Defibrotid Profilaksisi (n=110)	Yok	59	53,6
	Var	51	46,9
Nakil öncesi Plazmaferez(n=110)	Yapılmadı	99	90
	Yapıldı	11	10
Kök hücre kaynağı	Kemik iliği	52	47,2
	Periferik kök hücre	53	48,2
	Kemik iliği+Periferik kök hücre	1	0,09
Kan grubu uyumu	Yok	58	52,7
	Var	52	47,3

Tablo 2. Donör Tipine Göre Komplikasyonların Değerlendirilmesi					
		MRDTT-	MRDTT+	MUD	
		n (%)	n (%)	n (%)	P
VOD	Yok	16 (%19,3)	34 (%41)	33 (39,8)	0,011*
	Var	10 (%38,5)	13 (%50)	3 (%11,5)	
CMV	Yok	7 (%16,3)	17 (%39,5)	19 (%44,2)	0,099
	Var	19 (%28,8)	30 (%45,5)	17 (%25,8)	
BK virus sistiti	Yok	22(%23,9)	44 (%47,8)	26(%28,3)	0,027*
	Var	4(%23,5)	3(%17,6)	10(%58,8)	
GvHD	Yok	21(%25,3)	36(%43,4)	26(%31,3)	0,393
	Akut	4(%16)	11(%44)	10(%40)	
	Kronik	1(%100)	0	0	
Kimerizm azalması	Yok	18(%29,5)	29(%47,5)	14(%23)	0,047*
	Var	8(%17)	18(%38,3)	21(%44,7)	
DLI	Yapılmadı	24(%28,2)	36(%42,4)	25(%29,4)	0,069
	Yapıldı	2(%8,3)	11(%45,8)	11(%45,8)	
İlk100 gün survival	Sağ	25(%24,3)	44(%42,7)	34(%33,0)	0,896
	Eksitus	1(%16,7)	3(%50)	2(%33,3)	

■ Kök Hücre Vericisi

SS-09

Referans Numarası: 33

HASTA ÇOCUKLARINA NAKİL VERİCİSİ OLMASI İÇİN KURTARICI BEBEK SAHİBİ OLAN EBEVEYNLERİN DENEYİMLERİ: NİTEL ÇALIŞMA

İbrahim Eker¹, Hamide Nur Çevik Özdemir², Fırat Yılmaz³, Akif Yeşilipek⁴, Alphan Küpesisiz⁵, Vedat Uygun⁶, Gülsün Karasu⁷, Funda Tayfun Küpesisiz⁸, Orhan Gürsel⁹, Barış Kuşkonmaz¹⁰, Serap Aksoylar¹¹, Fatma Visal Okur¹², Gülçihan Özek¹³, Musa Karaküçük¹⁴, Başak Adaklı Aksoy¹⁵, Özlem Tüfekçi¹⁶, Zühre Kaya¹⁷, Barış Malbora¹⁸, Ahmet Emin Kürekçi¹⁹, Ali Bülent Antmen^{20,21}

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıklar Hemsireliği Anabilim Dalı

³Istar Danışmanlık İstatistik Ve Araştırma Merkezi

⁴Medical Park Antalya Hastanesi

⁵Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı

⁶İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi Medical Park Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi

⁷Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi

⁸Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

⁹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Ve Onkoloji Kliniği

¹⁰Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıklar Anabilim Dalı Kemik İliği Nakli Ünitesi

¹¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Ve Onkoloji Bilim Dalı

¹²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıklar Anabilim Dalı Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi

¹³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi

¹⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanka Pediatrik Hematoloji Onkoloji Ve Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi

¹⁵Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi Medical Park Bahçelievler Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi

¹⁶Dokuz Eylül Üniversitesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi

¹⁷Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıklar Anabilim Dalı Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi

¹⁸Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Ünitesi

¹⁹Lösante Hastanesi, Pediatrik Hematoloji/onkoloji Ve Kemik İliği Nakli Ünitesi

²⁰Acıbadem Adana Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi

²¹Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Kemik İliği Nakli Çalışma Grubu

Giriş: İnsan lökosit antijeni (HLA) eşleştirmesiyle preimplantasyon genetik tanının (PGD) birlikte kullanımı, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) gereken hastaya uygun verici bulunamadığında, verici olabilecek bir kurtarıcı kardeş doğma şansını sunmaktadır. Fakat konunun etik, dini, hukuki ve ekonomik boyutlarıyla ilgili tartışmalarda, bu süreçten geçen ebeveynlerin deneyim ve görüşlerine yer verilmemekte, uzmanlarının görüşleri doğrultusunda devam etmektedir. Belirtilen ikilemler nedeniyle, dünyada pek çok ülkede PGD+HLA eşleştirme yöntemi uygulanmamaktadır. Dünyada bu yöntemle doğan vericiden en çok naklin yapıldığı ülkelerde, bu süreci yaşayan ebeveynlerin deneyim ve görüşlerinin değerlendirilmesi, konuya daha doğru ve gerçekçi bir bakış açısı sağlayacaktır. Ayrıca bu tedavi yöntemine ihtiyacı olan ve deneyimlemeye karar veren ailelere de çok değerli katkılar sunacaktır.

Yöntem: Araştırma fenomenolojik nitel yöntemle tasarlandı. Türkiye'deki 10 farklı pediatrik nakil merkezinden, hasta çocuklarına HKHN donörü olmaları için kurtarıcı bebek sahibi olan ve süreci başarıyla tamamlayan 16 ebeveyn, örneklemeyle çalışmaya dahil edildi. Katılmayı kabul edenlerle, Ağustos-Aralık 2022 tarihleri arasında video telekonferans yöntemiyle nitel görüşmeler yapıldı. Veri toplamak için demografik bilgiler ve konu ile ilgili mevcut literatür bilgileri ışığında hazırlanan beş sorudan oluşan yarı yapılandırılmış görüşme formları kullanıldı (Şekil 1). Görüşme seyrine göre gerekirse ilave sorular sorularak görüşme derinleştirildi. Yapılan nitel görüşmeler, Maxqda yazılımı ve Colaizzi'nin yedi adım yöntemiyle incelendi ve tematik kodlama oluşturuldu.

Sonuçlar: Nitel görüşme sonuçlarına göre 6 tema oluşturuldu (Şekil 2). **Hastalık Aşaması Teması:** Bu temada tanıyı öğrenmek kategorisi, karar aşaması kategorisi, dini ve kültürel faktörler kategorisi ve öneri kategorisi ele alındı. **İlik Nakli Aşaması Teması:** Bu temada ebeveynlerin durumu kategorisi ve güçlükler kategorisi ele alındı. **İyileşme Aşaması Teması:** Bu temada ilik nakli sonrası bakım kategorisi, duyu durumundaki değişim kategorisi ve kurtarıcı bebeğe verilen anlam kategorisi ele alındı. **Sosyal Aile Teması:** Bu temada aile üyelerinin bakışı kategorisi ve kurtarıcı bebek sahibi olmak kategorisi ele alındı. **Destek Sistemleri Teması:** Bu temada baş etme stratejileri kategorisi ve sosyal destek sistemleri kategorisi ele alındı. **Öneriler Teması:** Bu temada süreci deneyimleyecek ebeveynlere tavsiyeler kategorisi ele alındı. **İmgeler Teması:** Bu temada kurtarıcı bebeğe yüklenen anlamlar kategorisi ele alındı. Oluşturulan temaların alt kategorileri ve her kategorideki nitel görüşme

konusu içeriği Tablo 1’de özetlenmiştir. Temalar ve kategorilerde ön plana çıkan kodlar; bu tedavi yönteminin dini ve ahlaki değerlere uygun olduğu inancı, pişmanlık duymamak, gerekirse aynı süreci yaşama kararlılığı, hem yeni sağlıklı bir çocuğa sahip olmanın hem de hasta çocuğu yaşatmanın sevinci, sorumlu hekime duyulan güven, sürecin yükünün büyük ölçüde annelerde olması, tüm süreç boyunca psikososyal destek ihtiyacı ve zorluklar olsa da kararlılık vurgusu olarak belirlendi.

Tartışma: Konuyla ilgili literatürde ilk olması açısından çok özgün olduğunu düşündüğümüz bu nitel çalışmamızın sonuçları, PGD+HLA eşleştirme yönteminin ebeveynlere önerilmesinden, bu yöntemle doğan kurtarıcı bebekten hasta çocuğa başarılı bir nakil yapılmasına kadar uzanan tüm bu aşamaların ebeveynler için çok zorlu bir süreç olduğunu, bütün bu sürecin başından sonuna kadar liderinin sorumlu nakil hekimi olacağı ve psikolog, pedagoğ, sosyal ve mali hizmetler gibi branşları da içerecek geniş bir ekiple takip edilip desteklenmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Ayrıca Türkiye’de bu süreci yaşayan ailelerin konuyla ilgili olumsuz bir dini veya etik görüşlerinin bulunmadığı ve hasta çocukları için bu süreçleri yaşaması gereken ailelere, yukarıda bahsedilen destekler eşliğinde bu tedavi imkânını denemelerini önerdikleri saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Kurtarıcı Kardeşden Nakil, Ebeveyn Deneyimi, Nitel Çalışma

Kaynaklar

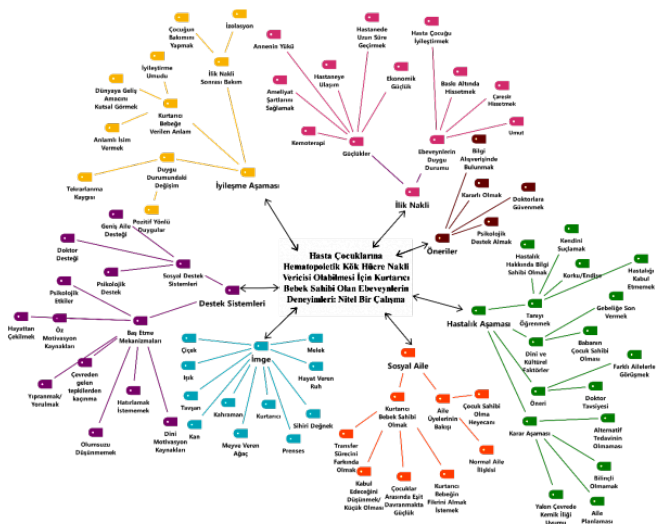
Kahraman S, Beyazyurek C, Ekmekci CG. Seven years of experience of preimplantation HLA typing: a clinical overview of 327 cycles. *Reprod Biomed Online*. 2011 Sep;23(3):363-71.

Kurecki E, Küpesiz A, Anak S, Öztürk G, Gürsel O, Aksoylar S, Ileri T, Kuşkonmaz B, Eker İ, Cetin M, Tezcan Karasu G, Kaya Z, Fişgin T, Ertem M, Kansoy S, Yeşilipek MA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using Preimplantation Genetic Diagnosis and Human Leukocyte Antigen Typing for Human Leukocyte Antigen-Matched Sibling Donor: A Turkish Multicenter Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 May;23(5):790-794. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.02.002. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28192253.

Wolf SM, Kahn JP, Wagner JE. Using preimplantation genetic diagnosis to create a stem cell donor: issues, guidelines & limits. *J Law Med Ethics*. 2003 Fall;31(3):327-39. doi: 10.1111/j.1748-720x.2003.tb00097.x. PMID: 14626542.

1. Hasta çocuğunuzun ilk hastalık tanısı konulduğunda neler hissettiniz?
2. Çocuğunuzun tedavisi için kemik iliği nakli (Hematopoietik Kök Hücre Nakli) yapılması gerektiği söylendiğinde aklınıza ilk gelenler nelerdi?
3. Kemik iliği nakli (Hematopoietik Kök Hücre Nakli) vericisi kurtarıcı bebek sahibi olmaya nasıl karar verdiniz?
4. Bu karar verirken kendinizi nasıl hissettiniz?
5. Bu süreçte neler yaşadınız?

Şekil 1. Yanı Yapılandırılmış Görüşme Formu



Şekil 2. Temaların Gösterimi

Tablo 1. Alt Kategoriler ve Nitel Görüşme Konuları

TEMA	KATEGORİ	NİTEL GÖRÜŞME KONUSU
Hastalık aşaması	Tanıyı öğrenmek	Tanıyı öğrendikten sonraki duygu durumları
Hastalık aşaması	Karar aşaması	Kurtarıcı bebek sahibi olma kararı verimelerindeki motivasyonları
Hastalık aşaması	Dini ve kültürel faktörler	Tedavi sürecinde ve kurtarıcı bebek sahibi olma kararlarında dini ve kültürel etkilerin karar alma sürecine etkileri
Hastalık aşaması	Oneri	İlk nakli için kurtarıcı bebek sahibi olma yöntemi hakkında bilgi sahibi oldukları kanallar
Nakil aşaması	Ebeveynlerin duygu durumu	Süreç boyunca yaşadıkları deneyimlerin duygu durumlarına etkisi
Nakil aşaması	Güçlükler	Süreç esnasında yaşadıkları güçlükler
İyileşme aşaması	İlk nakli sonrası bakım	Nakil sonrasında hasta çocuğun bakımına ilişkin deneyimlerin
İyileşme aşaması	Duygu durumundaki değişim	Katılımcıların ilk nakli sonrasında duygu durumlarındaki değişim
İyileşme aşaması	Kurtarıcı bebeğe verilen anlam	Kurtarıcı bebeğe yükledikleri anlam
Sosyal aile	Aile üyelerinin bakışı	Aile üyelerinin gözünden kurtarıcı bebeğe ilişkin görüşleri
Sosyal aile	Kurtarıcı bebek sahibi olmak	Kurtarıcı bebek sahibi olma deneyimlerine ilişkin görüşleri
Destek sistemleri	Baş etme stratejileri	Hastalık tanısını öğrenmekle başlayan süreçte ruh halinin iyileşiminin korunması bağlamında süreç boyunca başvurdukları baş etme stratejileri
Destek sistemleri	Sosyal destek sistemleri	Süreç boyunca yardım aldıkları destek mekanizmaları
Önemli olaylar	Süreç deneyimleyecek ebeveynlere tavsiyeler	Benzer süreçten geçecek diğer ailelere önerileri
İmgeler	Kurtarıcı bebeğe yüklenen anlamlar	Kurtarıcı bebek olarak dünyaya getirdikleri çocuklarını benzettikleri imgeler

Notlar : Dünyada HLA+PGD yöntemiyle doğan kurtarıcı bebekten en çok nakil ülkemizde yapılmaktadır. TPHD nakil alt komitesi olarak yaptığımız, bu süreci yaşayan ebeveynlerin deneyim ve görüşlerini nitel yöntemlerle değerlendirdiğimiz çalışmamızın, literatüre çok değerli katkılar sunacağına inanıyoruz.

■ Deneysel Kök Hücre Nakli

SS-10 Referans Numarası: 74

MUKOPOLİSAKKARİDOZ İVA HASTALARINDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULAMASI ÖN SONUÇLARI

Akif Yeşilipek^{1,2}, Koray Yalçın^{3,4}, Suna Çelen³, Seda Öztürkmen², Hayriye Daloğlu², Suleimen Zhumatayev^{1,5}, Vedat Uygun², Gülsün Karasu^{1,2}

¹Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul;
²Medicalpark Antalya Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya;
³Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Göztepe Hastanesi Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul;
⁴Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Medikal Biyoteknoloji, İstanbul;
⁵Nazarbayev Üniversitesi, Astana, Kazakistan

Giriş: Mukopolisakkaridoz İVA (MPS İVA; Morquio sendromu) N-asetilgalaktozamin 6-sülfataz (GALNS) enziminin eksikliği sonucu ortaya çıkan ve sistemik iskelet displazileri ile karakterize olan bir lizozomal depo hastalıdır. GALNS eksikliği sonucunda fazla miktarda keratan sülfat ve kondroitin 6 sülfat lizozomlarda birikir, daha sonra kana ve idrara salgılanırlar. Hastalıkla ilişkili major bulgu ve semptomlar genellikle bir yaşından önce ortaya çıkar. Enzim replasmanı, hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) ve gen tedavisi çeşitli tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır. Ancak halen hiçbir küratif tedavi olarak görülmektedir. Bugüne kadar kemik iliği nakli yapılmış ve bildirilen az sayıda hasta vardır. Bu çalışmada biz de MPS İVA tanılı 9 hasta ile kendi deneyimimizi sunacağız.

Metod: Mayıs 2021 – Kasım 2022 tarihleri arasında MPS İVA tanısıyla Antalya ve İstanbul Göztepe Medicalpark Hastanelerinde kemik iliği nakli yapılan 9 çocuk hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların karakteristik özellikleri ve takip sonuçları Tablo-1’de sunulmuştur. Tüm hastalarda myeloablative hazırlama rejimleri kullanılmıştır. 8 hasta için Bu+Flu+ATG+TT tercih edilirken bir hasta Treo+Flu+ATG+TT içeren hazırlayıcı rejim almıştır. Graft rejeksiyonu gelişen 2 hastaya donör değiştirilerek ikinci HKHN uygulanmış ve ikisinde de başarılı şekilde engraftman sağlanmıştır. Hastaların birisi hariç tümü nakil öncesi enzim replasman tedavisi almıştır. HKHN sonrası elde edilen faydayı saptamak için nakil sonrası en az 6 ay takip edilmiş 7 hastada Günlük Yaşam Aktivite Skoru (Activities Daily Living (ADL)) (Tanjuakio, 2022) kullanılmıştır. Skorumayı MPS İVA için daha uygun hale getirmek amacıyla, sadece “hareket” bölümü üzerinden değerlendirme yapılmıştır ve skorlama 20 puan üzerinden uygulanmıştır.

Sonuçlar: Bu çalışma MPS İVA hastalarının HKHN sonrası uzun dönem takibi için planlanmıştır. Bu amaçla 2 yıllık takip süresi amaçlanmıştır. Uzun dönem takip sonuçları HKHN ile diğer tedavi seçeneklerinin sonuçlarının karşılaştırılmasını da içerecektir. Çalışmamızın burada sunulan ön sonuçları umut vericidir. Tüm hastalarda HKHN sonrası normal enzim seviyeleri

sağlanmıştır. Miks kimerik olan iki hastada da normal enzim seviyeleri sağlanabilmiştir. Kısa takip süresi içinde bile hastaların boylarında uzama ve ADL skorlarında iyileşme gözlenmiştir. Bir hasta hariç diğer tüm hastalarda HKHN öncesi ADL skorunda bozukluk saptanırken nakilden 6 ay sonra tüm hastaların skorları 20 tam puan olarak değerlendirilmiştir.

Tartışma: HKHN, MPS IVA hastaları için umut verici bir tedavi seçeneğidir. Multidisipliner uzun dönem takip ve daha fazla hasta sayısı ile HKHN'nin etkinliği konusunda daha kesin bilgiye ulaşılabılır ve sonuçlar diğer tedavi seçenekleriyle karşılaştırılabilir.

Anahtar kelimeler: hematopoietik kök hücre nakli, metabolik hastalık, mukopolisakkaridoz IVA,

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri ve takip sonuçları

Hasta/Cinsiyet	Yaş tanı>HKHN (ay)	Genotip	Donör	aGVHD	Kimerizm	Takip (ay)	Son enzim düzeyi (nmol/mg)	Boy HKHN önce>sonra	ADL Skoru HKHN önce>sonra
1/E	22>120	çalışmamış	MSD	yok	tam	7	143	98>103 cm	16>20
2/K	40>48	c.421T>A(p. Trp141Arg)	MUD	yok	tam	1	erken takip	erken takip	erken takip
3/E	29>66	c.1168delC(p. Leu390)	MUD	yok	tam	11	274	82>87 cm	16>20
4/K	59>108	c.860C>T(p. Ser287Leu)	MUD	Evre 2 Cilt	tam	12	389	98>100 cm	17>20
5/E	18>36	c.139G>A(p. Gly47Arg)/c.898+1G>A	MUD	yok	miks	9	241	86>91 cm	20>20
6/E	19>84	c.1019G>A(p. Gly340Asp)	MUD	yok	tam	19	139	86>97 cm	16>20
7/E	22>48	c.230C>G(p. Pro77Arg)	MUD	yok	tam	9	290	96>97 cm	18>20
8/K	1>126	c.1168delC(p. Leu390)	MUD	yok	miks	7	normal	92>103	18>20
9/E	27>48	c.1157G>A(p. Arg386His)	MUD	yok	tam	1	erken takip	erken takip	erken takip

■ Pediatrik Konular

SS-11 Referans Numarası: 60

İMMUN YETMEZLİK TANISI ALAN ÇOCUKLARDA HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Suar Çakı Kılıç, Funda Tekkeşin, Begim Şirin Koç, Selime Aydoğdu, Dilek Ece, Buşra Kara Yiğit, Aslı Akdeniz, Akif Yücesan

Sbü Üraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Giriş: Doğumsal immun yetmezlikler nadir görülen heterojen hastalıklardır. Günümüzde genetik tanı olanaklarının artmasıyla çok sayıda yeni hastalık tanısı konulmuştur. Klinik bulgular ağır enfeksiyonlar, otoimmun hastalıklar ve malign hastalıklar şeklinde değişebilir. Tedavide en önemli seçenek hematopoetik kök hücre naklidir.

Materyal metod: Hastanemizde Mart 2019- Aralık 2022 tarihleri arasında immun yetmezlik tanısıyla hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, klinik özellikleri, nakil komplikasyonları ve son durumları değerlendirildi.

Bulgular: Hastanemiz pediatrik KIT ünitesinde Mart 2019- Ocak 2023 tarihleri arasında immun yetmezlik tanısıyla 12 hastaya (2 kız, 10 erkek) 14 allojeneik nakil yapılmıştır. SCID ve IL10 reseptör eksikliği tanısı alan 2 hastamıza ise ikinci nakil uygulanmıştır. Yaş grubu 65 gün-13 yaş 9 ay arasında olup median yaş 8 aydır. Hastalarımızın tanıları SCID (n:7), Chediak Higashi sendromu (n:2), ADA-2 eksikliği (n:1), DOCK 8 eksikliği (1), Wiskoth Aldrich sendromu (n:1), IL-10 reseptör eksikliği (n: 1) dir. HKHN donörü olarak MSD (n:10), MFD (baba n:3), MUD (n:1), kök hücre kaynağı olarak kemik iliği (n:12), PKH (n:1), KI+PKH (n:1) kullanılmıştır. Kök hücre CD34 sayıları: 3-14,3 X10⁶/kg (median: 7,8x10⁶/kg) dir. Hazırlık rejimi olarak Bu+flu (n:4), ATG+treosulfan+Fludarabin (n:5) hastada uygulanmış 5 hastada ise hazırlık rejimi verilmemiştir. Hazırlık rejimi verilmeyen hastalar T (-), B (-), NK (+) SCID olguları olup yoğun bakım ihtiyacı olan ağır enfeksiyon varlığında

HKHN yapılmıştır. İmmünespresif tedavide CsA+MTX kullanılmıştır. Nakil sonrasında 6 hasta tam kimerik, 4 hasta mikst kimerik olarak takip edilirken 2 hastada rejeksiyon görülmüştür. Grade 1-2 GVHD 3 hastada, grade 3 GVHD 1 hastada, grade IV GVHD 1 hastada (ADA 2 eksikliği) görülmüştür. CMV enfeksiyonu 6 hastada görülmüştür. IVIG ihtiyacı 5 hastada devam etmiştir. Ağır GVHD nedeniyle 1 hasta eksitus olmuştur.

Sonuç: İmmun yetmezlik olguları ülkemizde sık görülmekte olup özellikle ağır enfeksiyonu olan SCID hastalarında en kısa zamanda KIT yapılması prognozu iyileştirmektedir.

Anahtar kelimeler: İmmun yetmezlik, hematopoetik, kök hücre

Kaynaklar

EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity, A. C. Lankester et al. Bone Marrow Transplantation (2021) 56:2052–2062;

■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

SS-12 Referans Numarası: 69

TALASEMİ MAJÖR HASTALARIMIZIN HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARI

Canan Albayrak¹, Davut Albayrak²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kök Hücre Nakil Merkezi

²Samsun Medicalpark Hastanesi Çocuk Kök Hücre Nakil Merkezi

Talasemi majör dünyada en yaygın görülen tek gen bozukluğudur. Ömür boyu transfüzyon ve şelasyon ihtiyacı yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Tek küratif tedavi hematopoietik kök hücre naklidir.

Burada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Kök Hücre Nakil merkezinde talasemi majot tanısıyla hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalarımızın değerlendirmesini sunmak istedik.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Kök Hücre Nakil merkezinde 2009-2019 yılları arasında 29 talasemi majör hastasına hematopoietik kök hücre nakli yapıldı. Hastalarımızın 16'sı (%56) erkek, 13'ü kız hasta idi. Nakil yaşları 1,3 ile 15 yıl arasında, ortanca yaş 6,2 yıl idi. Kök hücre vericisi 17 hastada kardeş, 3 hastada anne, 5 hastada akraba ve 4 hastada akraba dışı verici idi. Vericilerin 26'sı 10/10 uyumlu, akraba dışı nakil yapılan 3 hastada ise 9/10 uyumlu idi. Hastaların hepsine hazırlık rejimi olarak busulfan ve siklofosfamid verildi. Kök hücre kaynağı 10 hasta için kemik iliği, 4 hasta için kemik iliği ve kordan kanı birlikte ve 15 hastada ise periferik kök hücre idi. Nakil sonuçlarına baktığımızda dört hastada kimerizm düşük bulunmuş ve tekrar transfüzyona başlanmıştır. Bir hasta +68. Günde sitomegalovirus enfeksiyonu ile, bir hasta dördüncü ayda viral pnömoni ile, bir hasta ise dördüncü yılda enfeksiyonla kaybedilmiştir. Yaşayan 26 hastanın (%89,7) 4,5-13,7 yıl arasında ortanca 11,7 yıl takip süresi vardır. Tüm hastalarımıza telefonla ulaşıldı, sağlık durumları ve evlilik durumları sorgulandı. Evlenen bir kız hastamızın, spontan üç gebelik ile doğan üç çocuğu olduğu öğrenildi.

Hematopoietik kök hücre nakli talasemi major hastalığı için küratif bir tedavidir. Hastaların uzun yıllar takip edilmesi ve sonuçlarının bildirilmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: talasemi majör, hematopoietik kök hücre nakli, çocuk

Kaynaklar

MA Yesilipek, V Uygun, A Kupesiz, et al. Thalassaemia-free and graft-versus-host-free survival: outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for thalassaemia major, Turkish experience. Bone Marrow Transplantation 2022;57 (5), 760-767

TALASEMİ MAJOR HASTALARINDA NAKİL ÖNCESİ D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ NAKİL SONRASI AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINI ARTTIRIRVedat Uygun¹, Hayriye Daloğlu², Seda Öztürkmen³, Koray Yalçın⁴, Gülsün Karasu⁵, Akif Yeşilipek³¹Istinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medicalpark Antalya Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya²Antalya Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Medicalpark Antalya Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya³Medicalpark Antalya Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya⁴Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medicalpark Göztepe Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul⁵Medicalpark Göztepe Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

Hematopoetik kök hücre naklinde (HKHN) D vitamini eksikliğinin (DVE) rolü üzerine birçok çalışma olmasına rağmen, çalışmalarda hastaların heterojenliği nedeniyle sıklıkla çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Çalışmamızda Talasemi Majör'lü (TM) hastalardan oluşan ve nakil öncesi ve nakil sırasında aynı tedavi yaklaşımı uygulanan nispeten homojen bir grupta HKHN öncesi DVE ile HKHN sonrası sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştırdık. D vitamini düzeyi normal olan hastalar da dahil olmak üzere tüm hastalar, HKHN'den sonraki ilk altı ayda günde 400-800 IU D vitamini aldı. HKHN sonrası değerlendirme yaptığımızda nakil öncesi DVE varlığının nakil sonrası aGVHH sıklığını arttırdığını gösterdik. Nakil öncesi düşük D vitamini düzeylerinin engraftman, viral enfeksiyonlar, alloimmünizasyon, kronik GvHH, toplam hastanede yatış günleri ve transfüzyon bağımsızlığıyla ilişkili olmadığını saptadık. HKHN öncesi düşük D vitamini seviyesi, aGVHH için önemli bir risk taşıyor. TM'li tüm hastalar HKHN öncesi DVE açısından taranmalı ve nakil öncesi D vitamini takviyesi açısından ciddi destek sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, akut graft versus host hastalığı, Talasemi Major**Kaynaklar**

1. E LB, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. JBMR Plus. 2021 Jan;5(1):e10405.
2. Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F, et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. Autoimmun Rev. 2019 Sep;18(9):102350.
3. Rodriguez-Gil A, Carrillo-Cruz E, Marrero-Cepeda C, Rodriguez G, Perez-Simon JA. Effect of Vitamin D on Graft-versus-Host Disease. Biomedicine. 2022 Apr 24;10(5).
4. Beebe K, Magee K, McNulty A, Stahlecker J, Salzberg D, Miller H, et al. Vitamin D deficiency and outcomes in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Blood Cancer. 2018 Feb;65(2).
5. Bajwa RPS, Taylor K, Hoyt A, Kamboj MK, Stanek J, Mahadeo KM, et al. Vitamin D has no impact on outcomes after HSCT in children-A retrospective study. Pediatr Transplant. 2021 Jun;25(4):e14008.
6. Ros-Soto J, Anthias C, Madrigal A, Snowden JA. Vitamin D: is it important in haematopoietic stem cell transplantation? A review. Bone Marrow Transplant. 2019 Jun;54(6):810-820.

Tablo 1. Hasta ve HKHN özellikleri

Tablo 1: Hasta ve HKHN özellikleri

Özellik	Nakil öncesi D vitamini (ng/ml)		p
	<20 n=52	≥20 n=48	
HKHN' de yaş, yıl, medyan (aralık)	6.7 (1.2-19.6)	4.7 (1.4-16.2)	0.14
Cinsiyet			0.12
Kız	34	24	
Erkek	18	24	
Pesaro sınıflaması			0.15
Class I	8	13	
Class II	44	35	
Ferritin, ng/ml, medyan (aralık)	1359 (15-4546)	1303 (154-4303)	0.55
Donör tipi			0.87
Tam uyumlu kardeş	26	24	
Tam uyumlu akraba	2	1	
Akraba dışı	24	23	
Kök hücre kaynağı			0.63
Periferik	14	16	
CD34 (x10 ⁶ /kg) (medyan, aralık)	9.6 (4.3-18.6)	8.2 (5.6-18.6)	0.82
Kemik iliği	32	25	
CD34 (x10 ⁶ /kg) (medyan, aralık)	9.2 (4.2-19.5)	11.1 (2.2-24.4)	0.63
Kordon kanı+Kemik iliği	6	7	
CD34 (x10 ⁶ /kg) (medyan, aralık)	11.7 (4.9-19.4)	14.1 (7.1-18.7)	0.53
Engraftman (medyan gün, aralık)			
Nötrofil	16 (11-21)	15 (10-21)	0.90
Trombosit	19 (12-39)	17 (10-37)	0.46
Komplikasyonlar	n	n	
aGVHH (II-IV)	17	5	<0.01
kGVHH (hafif-ağır)	4	5	0.63
Sepsis	5	6	0.65
Alloimmünizasyon	19	18	0.92
CMV	16	13	0.69
Hemorajik sistit	11	8	0.57
VOH	14	12	0.83
Pnömoni	13	5	0.06
PRES	4	1	0.20
Ölüm	1	0	
Kimerizm			0.51
Tam kimerik	46	40	
Mikst	6	7	
Rejeksiyon	0	1	
Hastanede yatış süresi, gün	38 (18-172)	41 (17-87)	0.85
İzlem (ay, medyan, aralık)	51 (12-77)	49 (12-78)	0.58
3. ayda D vit düzeyi (medyan, aralık)	22 (6-137)	23 (12-40)	0.62

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUK HASTALARDA BESLENMENİN ÖNEMİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Suar Çakır Kılıç, Bahriye Akkaya, Mustafa Salih Saraç, Funda Tekkeşin, Begüm Şirin Koç, Selime Aydoğdu, Dilek Ece, Büşra Kara Yiğit, Emine Aslı Akdeniz

Sbu Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kit Ünitesi

Giriş: Çocukluk çağında hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) malign ve malign olmayan hastalıkların tedavisinde sıklıkla uygulanan bir tedavi şeklidir. Çocuklarda bu dönemde iyi beslenme tedavi başarısı açısından önem taşımaktadır.

Materyal metod: Hastanemizde Mart 2019- Aralık 2022 tarihleri arasında hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastanemiz kemik iliği nakil ünitesinde anne mutfacı yoktur. Aynı bir alanda tek aşçı tarafından üniteye özel yemek pişirilmektedir. Küçük ve mukozit riski yüksek olan hastalara üniteye girişte nazogastrik sonda takılmaktadır.

Bu çalışmada; üniteden taburcu olan hastaların demografik, klinik özellikleri, beslenmeyi etkileyen faktörler değerlendirildi.

Bulgular: Hastanemiz pediatrik KIT ünitesinde Mart 2019- Ocak 2023 tarihleri arasında 72 HKHN yapıldı. Nakil ünitesinde ve üniteden taburcu edilemeden eksitus olan 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 58 allojenik ve 10 otolog olmak üzere toplam 68 nakil dahil edilmiştir. Hastaların 38'i erkek, 30'u kızdır. Yaşları 2 ay-18 yaş arasında olup median 9 yaşıdır. Malign hastalık tanısıyla 28 hastaya, malignite dışı hastalık tanısıyla 40 hastaya nakil yapılmıştır. Hastaların kök hücre kaynağı 11 hastada periferik kök hücre, 57 hastada kemik iliğidir. Kök hücre vericisi 50 hastada MSD, 12 hastada MRD, 2 hastada MUD, 2 hastada haploidentik donördür. Mukozit 14 hastada yoktu, 54 hastada değişik evrelerde mukozit görüldü. En sık evre 3 mukozit (22 hastada) saptandı. Mukozit süresi 7-24 gün arasında olup median 19 gün olarak bulundu. Mukozit döneminde 29 hastaya TPN verildi, 24 hasta NG takılı olarak izlendi. Mukozit dönemlerinde uygun ağız

bakımı ve ağrı kesiciler kullanılarak hastalar oral beslenme için desteklendi. Nakil sürecinde 37 hastada kilo kaybı görüldü, 27 hasta kilo aldı, 4 hastanın vücut ağırlığı değişmedi. Tartı alımı olan hastaların çoğunda (11 hasta) >1000 gr fark gözlemlendi. Kilo veren hastaların çoğunda (24 hasta) >1000 gr tartı kaybı görüldü. Tartı kaybı değerlendirildiğinde tanılar ve mediyat süresi açısından fark saptanmadı. Tartı kaybı (1-12 kg arasında) median: 1,9 kg iken tartı alımı (0,1-6 kg) arasında median 1 kg olarak bulundu. Tartı kaybının düşük olduğu hastalarda hastane yatış süresinin daha kısa ve komplikasyon oranının daha düşük olduğu görüldü. Bu dönemde anne sütü alan bebeklerde ve oral beslenmenin desteklendiği hastalarda kilo kaybının daha az olduğu görüldü.

Sonuç: HKHN üniterinde beslenme bozukluğu çok ciddi bir sorundur. Anne sütü ile ve oral beslenmenin desteklendiği hastalarda nakil komplikasyonları düşüktür. Beslenme yetersizliklerini önleyici tedbirlerin nakil başarısını arttırdığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Beslenme, mukozit, kemik iliği nakli

Minimal Kalıntı Hastalık, Tolerans, Kimerizm ve Bağışıklık Sulandırması

SS-15 Referans Numarası: 123

AKHN ÖNCESİ KEMİK İLİĞİNDE MYELOİD PROGENİTÖR HÜCRE TESPİTİ RELAPSI ÖNGÖRMEDE ÖKH KADAR ETKİN MİDİR?

Hülya Yılmaz, Klara Dalva, Güldane Cengiz Seval, Selami Koçak Toprak, Pervin Topçuoğlu, Meral Bektaş, Meltem Kurt Yüksel

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

Giriş: Ölçülebilir kalıntı hastalık (ÖKH), remisyonun derinliğini göstermektedir. ÖKH içinde yer alan lösemik kök hücre popülasyonunun nüksün gerçek sebebi olduğu düşünülmektedir. Lösemik kök hücre (LKH) ve lösemi ilişkili immüfenotip (Lİİ) ile ÖKH tayinini gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Ölçülebilir kalıntı hastalığı saptamanın bir başka yolu ise myeloid progenitör (MP) hücre popülasyonunda kalıntı lösemik popülasyonu tanımlamaktır.

Amaç: Birinci morfolojik tam remisyon (Blast<5%) ile nakile alınan, nakil öncesi Lİİ ile ÖKH saptanan ve aynı zamanda MP hücre tespit edilen AML hastalarında, myeloid progenitörlerin ÖKH kadar güçlü bir belirleyici olup olmadığının tespitidir.

Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji kliniğinde 2020 yılından itibaren morfolojik tam remisyon sonrası allojeneik kök hücre nakli yapılan AML hastaları değerlendirildi. Hasta dosyaları ve dosya kayıt sistemi retrospektif olarak tarandı.

Bulgular: Yirmi altı hasta çalışmaya alındı. Kadın /erkek oranı: 14/12, ortalama tanı yaşı 55(22-67), ortalama takip süresi 20 ay (5-72) idi. Nakil öncesi akım sitometrik inceleme ile olguların % 42'sinde ÖKH negatif, % 42'sinde ÖKH pozitif, yaklaşık %15 olguda atipik MP saptandı. Hastaların %65 (n=17)'inde ablatif hazırlık rejimi verilmişken, %34 (n=9) 'ünde azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi kullanıldı. Nakil öncesi ortalama MP yüzdesi 0,55 (0,06-3,6) iken, nakil sonrası ortalama MP yüzdesi 0,5 (0,04-1,6) saptandı. Nakil öncesi kemik iliğinde atipik MP bulunan hastaların özellikleri tablo 1'de verilmiştir. Tüm kohort değerlendirildiğinde nakil sonrası olguların %65'inde (n=17) ÖKH negatif, %23'ünde (n=6) ÖKH pozitif ve %11'inde (n=3) atipik MP saptandı. Olguların %34'ünde (n=9) moleküler ÖKH takibi yapılmıştı, bu hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası 28. gün akım sitometrik inceleme özellikleri tablo 2'de özetlenmiştir. Takipte sadece 2 olguda nüks görüldü, bunlardan sadece birinde nakil öncesi atipik MP saptanmışken, nakil sonrası 28. gün kemik iliği biyopsilerinde ÖKH saptanmamıştı.

Tartışma ve Sonuç: Lösemik kök hücre ve klasik Lİİ'ye dayalı ÖKH yöntemini birbirine entegre etmenin, ÖKH'nin prognostik etkisini iyileştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak AML kemik iliğinde tanı anında birden fazla alt klon bulundurması sebebi ile heterojen bir hastalıktır. Tedavi sonrasında kemik iliğinde kalan dirençli küçük hücre popülasyonunu tanı anındaki Lİİ'ye dayalı tanımlamak, ÖKH tayinini zorlaştırabilir. Miyeloid progenitör varlığı tek başına ÖKH göstergesi olmamakla birlikte saptanan atipik MP hücre popülasyonunun takibi önem taşımaktadır. Atipik MP ve LKH fenotipi ilişkisinin gösterilmesi daha hassas bir parametre olacaktır.

Anahtar kelimeler: LKH, ÖKH, LAIP, myeloid progenitör

Kaynaklar

Zeijlemaker, Wendelien, et al. "CD34+ CD38- leukemic stem cell frequency to predict outcome in acute myeloid leukemia." *Leukemia* 33.5 (2019): 1102-1112.

Zeijlemaker, Wendelien, et al. "Immunophenotypic detection of measurable residual (stem cell) disease using LAIP approach in acute myeloid leukemia." *Current protocols in cytometry* 91.1 (2019): e66.

Canali, Alban, et al. "Prognostic impact of unsupervised early assessment of bulk and leukemic stem cell measurable residual disease in acute myeloid leukemia." *Clinical Cancer Research* 29.1 (2023): 134-142.

Tablo 1. Nakil öncesi kemik iliğinde atipik MP saptanan hastaların özellikleri

Hasta	Verici	Hazırlık	Nakil öncesi MP	Nakil sonrası MP	Nakil sonrası Flow ÖKH	NS 28.gün Kimerizö	aGVHH	Relaps
22y/e	Kardeş Haplo	Ablatif	0,8	0,4	-	100/97	-	Naklin yılı 2.
34y/e	MUD 9/10	Ablatif	0,7	1,1	0,39	98/96	GIS	-
56y/k	MUD 9/10	Ablatif	1,5	0,9	-	99/100	-	-
63y/e	MUD Tam u.	Azaltılmış yoğunluklu	0,23	0,6	-	95/90	Cilt	-

Hiçbir olguda nakil sonrası 28. Gün Ki biyopsisinde atipik MP saptanmadı

Tablo 2. Moleküler ÖKH takibi yapılan olguların özellikleri

Hasta	Nakil Öncesi Ki			Nakil Sonrası 28.gün Ki			Takip
	MP (%)	Moleküler ÖKH (%)	Flow ÖKH(%)	MP (%)	Moleküler ÖKH(%)	Flow ÖKH(%)	
28y/k	0,8	Negatif	Negatif	0,4	Negatif	Negatif	Nüks yok , GVHH yok
36y/e	1,2	Pozitif	0,1	1,6	Pozitif	0,18	Nüks yok , GVHH yok
50y/k	3,6	Pozitif	4,2	0,4	Negatif	Negatif	Nüks yok , GVHH yok
52y/k	0,3	Pozitif	0,22	0,5	Negatif	0,05 Atipik MP	Nüks yok , GVHH yok
57y/k	0,6	Negatif	Negatif	1,4	Negatif	Negatif	Nüks yok , GVHH yok
60y/e	0,06	Negatif	Negatif	0,5	Negatif	Negatif	Nüks yok , GVHH +(cilt, GIS)
61y/k	0,22	Pozitif	Pozitif	1,6	Negatif	Pozitif	Nüks yok , GVHH +(Cilt)
62y/k	0,2	Pozitif	Negatif	0,05	Pozitif	0,05 Atipik MP	Nüks - , GVHH +(GIS+cilt) Exitus
64y/e	0,74	Pozitif	Pozitif	0,3	Pozitif	Negatif	Nüks yok , GVHH yok

■ Akut Lösemi

SS-16

Referans Numarası: 92

AKUT MİYELOİD LÖSEMİ HASTALARININ 2022 ELN GENETİK RİSK SINIFLANDIRMASI İLE VALİDASYONU: THD-AML HASTA KAYIT ÇALIŞMASI

İbrahim Ethem Pınar¹, Aylin Fatma Karataş², Serhat Çelik³, Merve Gökçen Polat⁴, Utku İltar⁵, Güldane Cengiz Seval⁶, Ali Doğan⁷, İdris Ince⁸, Ümit Yavuz Malkan⁹, Aydan Akdeniz¹⁰, Emel Merve Yenihayat⁴, Hakkı Onur Kırkıncılar¹¹, Murat Kaçmaz¹², Ramazan Erdem¹³, Gülten Korkmaz¹⁴, Hacer Berna Afacan Öztürk¹⁵, Özgür Mehtap⁴, Fatma Aykaş¹³, Ömür Gökmen Sevindik¹⁶, Ceyda Aslan¹⁷, Burak Deveci¹⁸, Ferda Can¹⁴, Hale Bülbül¹⁹, Zeynep Tuğba Güven²⁰, Süreyya Yiğit Kaya²¹, Demircan Özbalcı²², Senem Maral²³, Salih Sertaç Durusoy²⁴, Muzaffer Keklik³, Selami Koçak Toprak⁴, Hakan Göker⁹, Fahir Özkalemkaş¹, İnci Alacacıoğlu², Volkan Karakuş¹³

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

²Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri

⁴Kocaeli Üniversitesi Hastanesi

⁵Akdeniz Üniversitesi Hastanesi

⁶Ankara Üniversitesi Hastanesi

⁷Van Yüzyüzyıl Üniversitesi Hastanesi

⁸Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

⁹Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri

¹⁰Mersin Üniversitesi Hastanesi

¹¹Trakya Üniversitesi Hastanesi

¹²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

¹³Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

¹⁴Ankara Şehir Hastanesi

¹⁵Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

¹⁶Medipol Mega Üniversitesi Hastanesi

¹⁷Sağlık Bilimleri Üniversitesi Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

¹⁸Medstar Antalya Hastanesi

¹⁹İzmir Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²⁰Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi

²²Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi

²³Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²⁴Sanko Üniversitesi Hastanesi

Giriş ve Amaç: Akut myeloid lösemide (AML) risk sınıflandırması, tedavide allojenik kemik iliği nakli kararı için kılavuz olmaya devam etmektedir. Avrupa LeukemiaNet (ELN) midostaurin bazlı tedavilerin FLT3 -ITD üzerindeki etkisini de dikkate alarak yakın zamanda risk sınıflandırması hakkında güncellenmiş öneriler yayınladı. Çalışmanın amacı ELN 2022'nin için geniş bir hasta kohortuyla validasyonunu yapmak ve ELN 2017 ile karşılaştırmaktır.

Bulgular: Çalışma 24 farklı merkezden toplam 511 hasta ile yapıldı. Hastaların %54,2'si erkek ve median yaş 56 (18-89) idi. ELN 2022'ye göre hastaların %18'i iyi risk, %71,4'ü orta risk ve %10,6'sı kötü risk grubundaydı. ELN 2017 ile kıyaslandığında 11 hasta (%2,2) iyi risk grubundan orta risk grubuna, 23 hasta ise (%4,5) kötü risk grubundan orta risk grubuna yer değiştirdi (Figür 1).

ELN 2022'ye göre risk gruplarının dağılımıyla ≥ 60 yaş ve tanı anı kemik iliğindeki blast yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken (sırasıyla $p = 0,029$ ve $0,008$), ECOG performans skoru ve LDH düzeyi karşılaştırılabilir bulundu.

Median genel sağkalım (OS) 23,6 (95% CI, 17,7-29,5) ay, 1 yıllık OS %66,2 ve 5 yıllık OS %34,2 idi. ELN 2022'ye göre iyi risk grubunda median OS'ye ulaşamazken orta ve kötü risk grubunda sırasıyla 22,7 ve 8,8 aydı ($p < 0,001$). ELN 2017'de de iyi risk grubunda median OS'ye ulaşamazken orta risk ve kötü risk grubunda median OS sırasıyla 22,5 ve 9,5 ay bulundu (Figür 2).

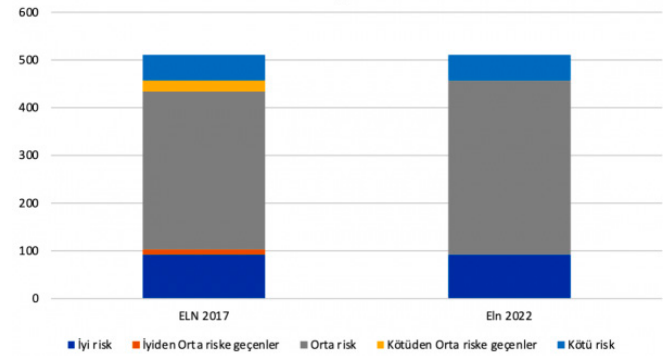
ELN 2022'ye göre hastalık riski ile yanıt durumu arasında anlamlı bir ilişki vardı ($p = 0,001$). CR+CRi durumu iyi, orta ve kötü riskte sırasıyla %81,5, %61,7 ve %50 oranındaydı.

İyi riskten orta riske geçen 11 hastanın 3'ü ile kötü riskten orta riske geçen 23 hastanın 5'ine allojenik kemik iliği nakli yapıldı.

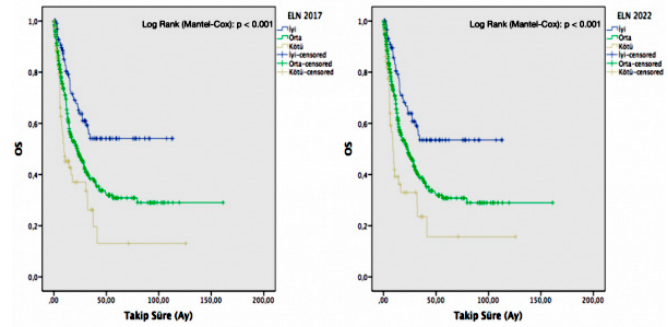
ELN 2022 ye göre hem iyi riskten orta riske hem de kötü riskten orta riske yeniden sınıflandırılan hastalar ile diğer orta risk hastalar arasında OS açısından anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p = 0,185$ ve $0,479$).

Sonuç ve Tartışma: ELN 2022 risk sınıflandırmasının, ELN 2017'ye kıyasla kötü risk grubunda biraz daha düşük genel sağkalıma rağmen istatistiksel anlamlılığın olmadığı daha az sayıda hasta grubunu tanımladığı sonucuna vardık. Bu durum riski değişen hasta grubunun tedavisinde tam remisyona sonrası allojenik nakle ilerlenmesinden kaynaklanabilir.

Anahtar kelimeler: Akut Myeloid Lösemi; ELN 2022; Validasyon; Genetik; Risk



Şekil 1. ELN 2017 ve ELN 2022 Risk Grupları Dağılımı



Şekil 2. ELN 2017 ve ELN 2022 Risk Grupları için Genel Sağkalım

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-17

Referans Numarası: 43

AKİT SONRASI SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONU RİSK FAKTÖRLERİ VE SAĞKALIMA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Barış Gezici¹, Nur Akad Soyser², Ajda Ersoy Güneş², Güray Saydam², Mahmut Töbü², Fahri Şahin², Mehmet Soylu³, Filiz Vural²

¹Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Giriş ve Amaç: AKİT, uygulanma sıklığı artan, endikasyonları genişleyen bir işlem olup çeşitli hastalıkların tedavisinde uygulanmaktadır. Çoğu hastalık için kür sağlayan tek modalite olmasına karşın, ciddi komplikasyon ve hatta mortalite riski barındırmaktadır. GVHD, ilaç toksisitesi gibi komplikasyonlarla birlikte, şiddetli ve uzun immünsupresyon nedeniyle en sık görülen komplikasyonlardan biri enfeksiyonlardır. CMV enfeksiyonu, AKİT işlemi sonrası en sık görülen enfeksiyondur. Latent enfeksiyon sıklığının yüksek olması nedeniyle çoğunlukla reaktivasyonu sonucu oluşur. Uç organ tutulumu oluşturması durumu, CMV hastalığı olarak tanımlanmaktadır ve tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen halen görece yüksek mortalite riski taşımaktadır. Bu çalışmada, CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığının risk faktörlerinin ve toplam sağkalıma etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Tek merkezli, retrospektif olarak planlandı. Ocak 2012 - Aralık 2020 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Kemik İliği Transplantasyonu Ünitesi'nde AKİT işlemi gerçekleştirilmiş 221 erişkin hasta dahil edildi. Hastaların sosyodemografik bilgileri, AKİT prosedürüne ve komplikasyonlarına ilişkin özellikler, verici özellikleri ve CMV enfeksiyonuna ilişkin parametrelerle ilgili veriler toplandı. Bağımsız iki grup ortalamaları karşılaştırmak için Student's t test ve Mann-Whitney U test, bağımsız ikiden fazla grup ortalamaları karşılaştırmak için ANOVA, kategorik değişkenler arası ilişki durumunun değerlendirilmesi içinse Ki-Kare test istatistiği kullanıldı.

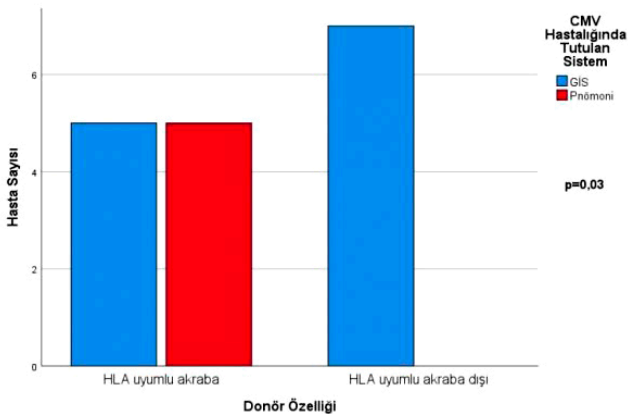
Bulgular: Hastaların %39,4'ü kadın iken, %60,6'sı erkek, ortalama yaşları 41,5±14,1 (18-70) idi. Ortalama takip süresi 1067,4±1125 (30-3742) gündü. AKİT endikasyonu %93 hastada malign, %7'sinde benign hastalıklardı. Nakillerin 166 tanesinde (%75,1) HLA uyumlu akraba, 47 tanesinde (%21,3) HLA uyumlu akraba dışı, 8 tanesinde (%3,6) haploidentik verici kullanıldı. Nakillerde kullanılan hazırlama rejimlerinin 167 tanesi (%75,6) miyeloablantif, 36 tanesi (%16,3) azaltılmış yoğunluklu ve 18 tanesi (%8,1) nonmyeloablantif özellikteydi. 86 tanesinde (%38,9) aGVHH gelişti, 135 tanesinde (%61,1) gelişmedi. 44 tane (%23) hastada kGVHH gelişti, 147 tane (%77) hastada gelişmedi. AKİT sürecinde hastaların 121 tanesinde (%54,8) CMV enfeksiyonu gelişti, 100 tanesinde (%45,2) CMV enfeksiyonu gelişmedi. CMV enfeksiyonu gelişenlerin 111 tanesi (%91,7) erken dönemde, 10 tanesi (%8,3) geç dönemde gelişti. CMV enfeksiyonunun geliştiği ortalama gün ve sapması 48,2±38,9 gün iken (1-358 gün), medyan değeri 39 gündü. CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı gelişimi için aGVHH (p<0,001, p<0,001) ve kGVHH (p<0,001, p=0,001) varlığı risk faktörleri olarak saptandı. Hazırlama rejimi olarak Busulfan+Siklofosfamid (BuCy) protokolü kullanılan hastalarda, CMV enfeksiyonu gelişmesi durumunda erken dönemde oluşma riskinin arttığı (p=0,03) ve aGVHH varlığı veya HLA uyumlu akraba dışı vericilerin kullanılması durumunda CMV hastalığının daha çok GİS tutulumu şeklinde gerçekleştiği gözlemlendi (Sırasıyla p=0,04 ve p=0,03) (Resim-1). CMV enfeksiyonu esnasında, kanda ölçülen tepe CMV DNA miktarının CMV hastalığı gelişim riski (p=0,008) ve CMV enfeksiyonu başlangıcında kanda lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısının CMV enfeksiyonunun tekrarlama riski ile ilişkili olduğu bulundu (Sırasıyla p=0,005, p=0,004 ve p=0,01) (Resim-2). CMV enfeksiyonu olanlarda olmayanlara göre 1,46 (1,04-2,04) kat ve CMV hastalığı gelişenlerde, gelişmeyenlere göre 1,79 (0,91-3,51) kat daha fazla mortalite riski olduğu saptandı ancak CMV hastalığı için bu mortalite riski artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Sırasıyla p=0,03 ve p=0,09) (Resim-3).

Sonuç: Çalışmamızda CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı için risk faktörleri ve genel sağkalım belirlenmiştir. Özellikle kanda tepe CMV DNA'sı yüksek olan veya CMV enfeksiyonunun başlangıcında sitopenisi olan hastalarda yakın takip, sırasıyla CMV hastalığına ilerlemenin ve CMV enfeksiyonunun nüksünün erken tespiti için faydalı olabilir.

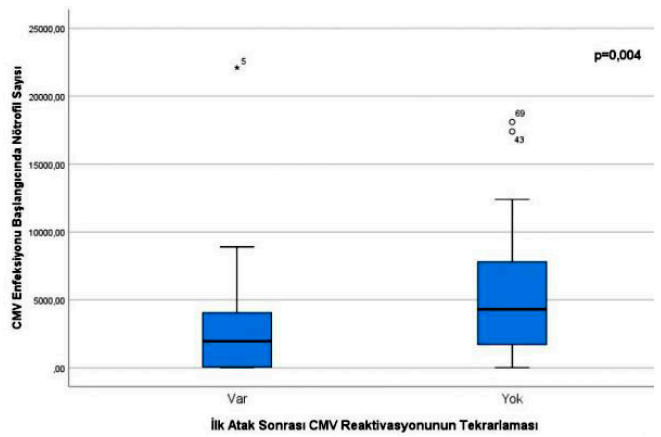
Anahtar kelimeler: Allojenik kemik iliği transplantasyonu, CMV, Risk faktörleri, Sağkalım

Kaynaklar

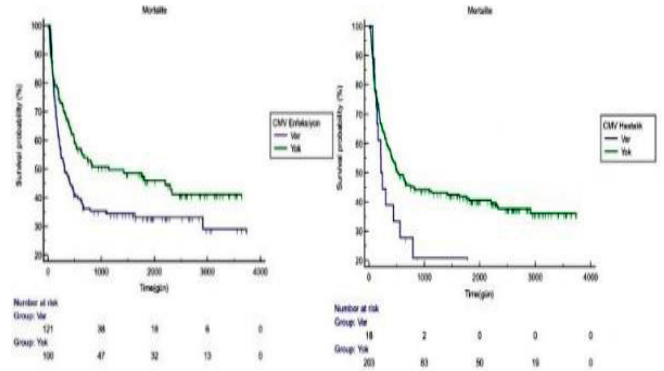
- Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirel T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Journal of Infection and Chemotherapy. 2016;22(8):505-14.
- Camargo JF, Komanduri KV. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy. 2017;10(4):233-8.
- Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. Blood. 2016;127(20):2427-38.



Resim 1. Donör özelliği ile CMV hastalığı tutulum yeri durumunun karşılaştırılması



Resim 2. CMV enfeksiyonu başlangıcında ölçülen nötrofil sayısı ile ilk atak sonrası CMV enfeksiyonunun tekrarlama durumunun karşılaştırılması



Resim 3. CMV enfeksiyonu ve hastalığı ile total sağkalım arasındaki ilişkinin incelenmesi

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-18

Referans Numarası: 31

KEMİ İLİĞİ NAKLI YAPILAN HASTALARDA KARBAPENEME DİRENÇLİ ENTEROBACTERALES GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Meyha Şahin¹, Sevil Sadri², Hüseyin Saffet Beköz¹, Leylagül Kaynar¹

¹Istanbul Medipol Üniversitesi, Medipol Mega Hastanesi

²Bursa Şehir Hastanesi

Amaç: Çalışmamızda; kemik iliği transplantasyonu yapılan ve bu dönemde febril nötropeni gelişen hastalarda ilk aşamada karbapeneme dirençli Enterobacterales (carbapenem resistant Enterobacterales- CRE) bakteriyemisi gelişimini etkileyen faktörlerin araştırılması, ikinci aşamada ise gastrointestinal CRE taşıyıcılığının CRE bakteriyemisi gelişimini öngördürmedeki öneminin ve ampirik antibiyotik planlanmasındaki yerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Çalışmamız, retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Mevcut veriler Nisan 2014-Ocak 2022 tarihleri arasında merkezimizde kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların geriye dönük incelenmesi ile elde edildi. Ototog ve allojenik kök hücre nakli yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. CRE bakteriyemisi gelişen ve gelişmeyen hastalar risk faktörleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 491 kemik iliği nakli yapılan hasta dahil edildi. Hastaların %59,7 (293)'si erkekti ve yaş ortancası değeri (min-max) 47 (16-74) idi. Ototog kök hücre nakli hastaların %58,7'sine yapıldı. Hastaların %97,5'inde febril nötropeni gelişti. Febril nötropeni sırasında alınan kan kültürlerinin %30,5 (146/479)'ünde en az bir Gram negatif bakteri üreten, %6,7 (32/479)'ünde gram pozitif bakteriler üretti. Tüm hastaların %5,1 (25)'inin kan kültüründe CRE üretti. Rektal sürüntüde CRE taraması yapılan hastalarda %7,1 (35/412) oranında CRE taşıyıcılığı saptandı. CRE bakteriyemisi gelişimini etkileyen risk faktörleri tablo 1'de verildiği gibidir. Amiloidoz tanısı, haploidentik nakil yapılmış olması ve gastrointestinal CRE taşıyıcılığı; CRE bakteriyemisinin gelişimini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttıran bağımsız risk faktörleri olarak değerlendirildi.

Sonuç: Özellikle enfeksiyon ile ilişkili mortalitenin yüksek beklendiği febril nötropeni tablosundaki hastalarda ampirik antibiyotik seçiminde gastrointestinal CRE taşıyıcılığının göz önünde bulundurulması hem tedavi başarısını hem de uygunsuz antibiyotik kullanımının kontrolünü sağladığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: kemik iliği transplantasyonu, CRE bakteriyemisi, rektal CRE taşıyıcılığı

Tablo 1. Karbapenem dirençli Enterobacterales (karbapenem resistant Enterobacterales- CRE) bakteriyemisinin gelişimini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi

	CRE bakteriyemisi gelişmeyenler n=466 (%94,9)	CRE bakteriyemisi gelişenler n=25 (%5,1)	p	Odds ratio	CI %95	p
yaş ortancası (min-max)	48 (16-74)	33,50 (19-65)	0,001			
cinsiyet (erkek) n (%)	277 (94,5)	16 (5,5)	0,651			
Tanımlar						
AML/ALL/MDS n (%)	140 (92,1)	12 (7,9)	0,058			
Hodgkin lenfoma n (%)	50 (98)	1 (2)	0,498			
Non-Hodgkin lenfoma n (%)	103 (93,6)	7 (6,4)	0,491			
Multipl myelom n (%)	149 (99,3)	1 (0,7)	0,001			
Solid tümör n (%)	9 (100)	0 (0)	1,000			
Amiloidozis n (%)	15 (78,9)	4 (21,1)	0,012	3,864	1,036-14,410	0,044
Nakil öncesi kullanılan antibiyotikler						
3. veya 4. kuşak sefalosporin n (%)	26 (86,7)	4 (13,3)	0,058			
Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü n (%)	125 (91,2)	12 (8,8)	0,021			
Karbapenem n (%)	56 (90,3)	6 (9,7)	0,079			
Kinolon n (%)	25 (96,2)	1 (3,8)	1,000			
Nakil hazırlık rejimleri						
RIC n (%)	71 (87,7)	10 (12,3)	0,001			
Myeloablative tedaviler n (%)	122 (93,8)	8 (6,2)	0,521			
Melfalan n (%)	140 (100)	0 (0)	0,000			
BEAM n (%)	101 (96,2)	4 (3,8)	0,622			
BEAM n (%)	25 (89,3)	3 (10,7)	0,164			
Thiothepa	5 (100)	0 (0)	1,000			
LEAM n (%)	2 (100)	0 (0)	1,000			
Donör tipi						
Otolog n (%)	282 (97,6)	7 (2,4)				
Tam uyumlu kardeş n (%)	110 (94,8)	6 (5,2)				
akraba dışı uyumlu donör n (%)	55 (90,2)	6 (9,8)				
Haploidentik donör n (%)	19 (76,0)	6 (24)	0,000	4,555	1,247-16,641	0,022
Parenteral beslenme n (%)	124 (87,9)	17 (12,1)	0,061			
Nötrofil engraftman zamanı n (%)	12 (6-65)	14,50 (10-22)	0,296			
Trombosit engraftman zamanı n (%)	12 (6-80)	17 (5-28)	0,071			
Gastrointestinal CRE taşıyıcılığı n (%)	29 (82,9)	6 (17,1)	0,003	3,933	1,362-11,354	0,011
GVHD profilaksisi						
Metotreksat n (%)	152 (94,4)	9 (5,6)	0,726			
Siklosporin n (%)	179 (95,2)	9 (4,8)	0,809			
Mikofenolat mofetil n (%)	19 (100)	0 (0)	0,615			
Postsiklofosamid n (%)	14 (100)	0(0)	1,000			
Ritüksimab n (%)	9 (100)	0 (0)	1,000			

■ Hematopoietik Kök Hücreler

SS-19

Referans Numarası: 32

ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GRAFT VERSUS HOST HASTALILIĞI GELİŞEN HASTALARDA POSAKONAZOL TEDAVİ ETKİNLİĞİ

Ayşe Adile Öktem¹, Muzaffer Keklik¹, Gamze Kalın Ünüvar², Mustafa Baydar¹, Fatih Öktem¹, Gülşah Akyol¹, Leylagül Kaynar³

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Ad

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Ad

³Bağcılar Medipol Mega Üniversite Hastanesi Hematoloji Ad

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), hematopoietik kök ve progenitor hücrelerin normal hematopoezi sağlamasından yararlanılarak malignite tedavisinde kullanılmasıdır. Tek yumurta ikizinden elde edilen hematopoietik kök hücreler singeneik, bunların dışındakilerden alınan kök hücreler ise allogeneik olarak adlandırılır. Allogeneik Kök Hücre Nakli (AKHN), özellikle akut lösemiler olmak üzere çeşitli hematolojik maligniteler için standart bir tedavi haline gelmiştir. Graft Versus Host Hastalığı (GVHH); AKHN sonrası hastalarda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Esas olarak deri, gastrointestinal sistem (GİS), karaciğer, akciğer ve mukozal yüzeyleri etkileyen inflamasyon ve/veya fibrozisin çoklu organ sendromlarını içerir. Klinik olarak akut GVHH (aGVHH), akut geç başlangıçlı, kronik ve overlap sendromu olmak üzere dört durumdan oluşmaktadır. GVHH tedavisi için steroidler başta olmak üzere, çeşitli immünyosupresiflerin kullanıldığı hastalarda ECIL (European Conference on Infections in Leukemia: Avrupa Lösemi ve İnfeksiyonlar Konferansı) kılavuzları antifungal profilaksi olarak posakonazol kullanımını önermektedir. Transplantasyon sonrası immünyosupresif ajanların kullanımı nedeniyle, AKHN yapılan hastalar, otolog kök hücre transplantasyonu yapılan hastalara kıyasla, özellikle mantar ve virüs enfeksiyonları açısından daha yüksek risk altındadır. Posakonazol ile primer profilaksiye rağmen invaziv fungal enfeksiyon (IFI) gelişimi durumunda diğer antifungalere geçiş söz konusu olmaktadır.

Çalışmamızda AKHN sonrası GVHH gelişen hastalarda primer posakonazol profilaksisinin fungal enfeksiyonlara karşı koruyuculuğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji kliniğinde 2010-2020 yılları arasında AKHN yapıp GVHH gelişen ve primer posakonazol profilaksisi alan hastaların retrospektif olarak nakil dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden verileri toplanmıştır. Bu veriler çerçevesinde posakonazol profilaksisi alıp IFI gelişmeyen ve posakonazol profilaksisine rağmen breakthrough IFI gelişen hastalara ait veriler karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya kliniğimizde AKHN yapıp GVHH gelişen toplam 76 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 24'ü kadın (%31,6), 52'si erkekten (%68,4). Yaş ortalamaları 35,75±11,53 (min-max:18-63) dir. En sık gözlenen GVHH tutulumu %72,4 ile deri tutulumu olmuştur. Bunu %59,2 oranı ile karaciğer tutulumu ve %25 ile de GİS tutulumu izlemiştir (Tablo1). Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Kurumu/Invaziv Fungal Enfeksiyonlar Kooperatif Grubu ve Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Mikoz Çalışma Grubu (EORTC/MSG) konsensus tanımlamalarına göre IFI gelişen 20 hastadan (%26,3) 5'i kanıtlanmış, 6'sı yüksek olasılıklı ve 9'u muhtemel IFI tanısı almıştır. GİS tutulumu olanlarda IFI anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,003). Hastalardan aGVHH evre IV olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da IFI sıklığı daha fazla saptanmıştır. IFI gelişen hastalarda posakonazol kullanım süreleri anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (p=0,004) (Tablo2). Hastaların nakil öncesi remisyon durumuna göre bakıldığında ise remisyonadaki hastalarda IFI anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,008). Kemoterapi öyküsüne göre idame tedavi alan dirençli hastalarda IFI anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,017) (Tablo3).

Sonuç olarak, IFI AKHN sonrası baskılanmış bağışıklık ile ilişkili olarak karşılaşılan ciddi problemlerden biridir. Bu nedenle ECIL kılavuzlarına göre yüksek riskli hastalarda primer profilakside posakonazol kullanımı önerilmektedir. Çalışmamızda hastaların kemoterapi öyküsü, nakil öncesi remisyon durumu, GVHH organ tutulumları, posakonazol kullanım sürelerine göre breakthrough IFI gelişme oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Her ne kadar vaka sayıları yeterli olmasa da IFI vaka sayıları literatüre oranla yüksek bulunmuştur. Ancak ilaç düzeyi bakılmadığından etkin tedavinin verilip verilmediği net olmadığından tedavi etkinliği tam olarak değerlendirilememiştir.

Anahtar kelimeler: Allogeneik Kök Hücre Nakli, GVHH, Posakonazol, Invaziv Fungal Enfeksiyon

Tablo 2. GVHH tutulum yeri, evresi, posakonazol kullanım süresi ile İFİ arasındaki ilişki

GVHH tutulum yeri		var		IFİ		p
		n	%	n	%	
Deri	Var	13	23.6	42	76.4	0.561
	Yok	7	33.3	14	66.7	
Karaciğer	Var	13	28.9	32	71.1	0.604
	Yok	7	22.6	24	77.4	
GİS	Var	10	52.6	9	47.4	0.003
	Yok	10	17.5	47	82.5	
Çoklu organ tutulumu	Var	12	30.8	27	69.2	0.365
	Yok	8	21.6	29	78.4	
GVHH Türü	Akut	10	32.3	21	67.7	0.653
	Akut geç başlangıçlı	9	22.5	31	77.5	
	Kronik	1	20	4	80	
GVHH Evresi	1	1	7.7	12	92.3	0.169
	2	8	27.6	21	72.4	
	3	6	25	18	75	
	4	5	50	5	50	
Posakonazol kullanım süresi		Ort.	Std.	Ort.	Std.	
Posakonazol kullanım süresi		96.7	64.79	191.91	214.07	0.004

Tablo 3. Kemoterapi öyküsü ve hastalık durumu ile İFİ arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		var		IFİ		p
		n	%	n	%	
Nakil öncesi hastalığın seyri	Remisyon	13	20.6	50	79.4	0.008
	Tedaviye yantısız	3	0	0	100	
	Nüks	4	40	6	60	
Donör uyumu	Haploidentik	5	41.7	7	58.3	0.282
	Fullmatch	15	23.4	49	76.6	
Nakil hazırlık rejimi	Miyeloablantif	9	19.1	38	80.9	0.071
	Non-miyeloablantif	11	37.9	18	62.1	
Nakil öncesi aldığı tedaviler						
İndüksiyon	Evet	16	25.4	47	74.6	0.734
	Hayır	4	30.8	9	69.2	
Konsolidasyon	Evet	6	16.7	30	83.3	0.07
	Hayır	14	35	26	65.0	
İdame	Evet	6	60.0	4	40.0	0.017
	Hayır	14	21.2	52	78.8	
AKHN veya OKHN öyküsü	Evet	6	42.9	8	57.1	0.177
	Hayır	14	22.6	48	77.4	

Tablo 1. GVHH organ tutulumu, türü ve evresine göre sıklık durumu

GVHH organ tutulumu		Sıklığı	
		n	%
Deri	Var	55	72.4
	Yok	21	27.6
Karaciğer	Var	45	59.2
	Yok	31	40.8
GİS	Var	19	25
	Yok	57	75
Çoklu organ tutulumu	Var	39	51.3
	Yok	37	48.7
GVHH türü	Akut	31	40.8
	Akut geç başlangıçlı	40	52.6
	Kronik	5	6.6
GVHH Evre	I	13	17.1
	II	29	38.2
	III	24	31.6
	IV	10	13.2

■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

SS-20**Referans Numarası: 12****ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA CMV ENFEKSİYONUNUN SIKLIĞI VE KLİNİK SEYİR ÜZERİNE ETKİSİ**

Mert Erciyestepe¹, İpek Yönel Hindilerden², Elif Aksoy⁵, Fehmi Hindilerden⁵, Mustafa Önel⁴, Ali Ağaçfidan⁴, Arif Atahan Çağatay³, Meliha Nalçacı²

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

³İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

⁴İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Amaç: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), malign ve malign olmayan bir çok hastalık için kür potansiyeli olan bir tedavi yöntemi olmasına rağmen birçok erken ve geç dönem komplikasyonlar ile sonuçlanabilir. Oportunistik enfeksiyonlar ve GVHH ise nakil ilişkili mortalitenin (NİM) önemli nedenlerindedir. Çalışmamıza Ocak 2011 ile Mart 2020 arasında İTİF Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde AHKHN uygulanmış toplam 165 olgu (102 erkek, 63 kadın) dahil edilmiştir. Olguların demografik özellikleri, CMV enfeksiyonu, İFİ, akut ve kronik GVHH gelişimi dışında genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) verisi taranmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil olan olguların demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Olgularda yüzüncü gün mortalite oranı %12.1'dir. Ortalama takip süresi 62.8±52.3 ay olan olguların %67,3'ünde (n=111) CMV enfeksiyonu gözlenirken, enfeksiyon alt gruplarına bakıldığında zaman 80 hastada tek başına CMV viremisi, 31 hastada CMV viremisi ile birlikte CMV hastalığı gözlenmiştir. Çalışmamızda tekrarlayıcı CMV enfeksiyon sıklığı %29.6 bulunmuştur. Olguların 5'i (%5.1) kanıtlı, 26'sı (%26.8) olası ve 66'sı (%68) şüpheli olmak üzere %58.8'inde (n=97) İFİ gözlenmiştir. CMV enfeksiyonu olan AHKHN tanılı olgularda akut GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (sırasıyla %53.2, %11.1; p=0.001) (Tablo 2). CMV enfeksiyonu olan olgularda kronik GVHH sıklığı da yüksek saptanmıştır (sırasıyla %53.2; %16.7; p=0.001). CMV enfeksiyonu olan hastalarda İFİ oranı diğer grupla kıyaslandığında yüksek bulunmuştur (sırasıyla %72.1, %31.5; p=0.001). Geç CMV enfeksiyonu olan (100 günden sonra) AHKHN tanılı olgularda akut GVHH sıklığı, diğer grupla karşılaştırıldığında zaman yüksek bulunmuştur (sırasıyla %54.8, %34.1; p=0.018). Geç CMV enfeksiyonu olan olgularda kronik GVHH sıklığı da yüksek saptanmıştır (sırasıyla %78.6; %28.5; p=0.0001). Ayrıca kronik GVHH olan grupta CMV ortaya çıkma zamanı, kronik GVHH olmayan gruba göre uzundur (sırasıyla 107,4±198,6 gün, 36,0±20,3 gün; p=0.001). Çalışmamızda İFİ varlığında CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı oranları artmıştır (sırasıyla %82.5, %45.6; %28.9, %4.4; her ikisi için p=0.001). İFİ olan olgularda geç CMV enfeksiyonu sıklığı olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla %33, %14.7; p=0.008).

Ölüm nedenlerine bakıldığında İFİ olan grupta transplant ilişkili ölüm oranı yüksek olma eğilimindedir (sırasıyla %76.3, %67.9; p=0.058). Akut GVHH olan grupta nakil sonrası OS (ay) daha kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 30.5±4.1 ve 64.0±5.2 ay, p=0.001). Ayrıca akut GVHH olan AHKHN olgularında PFS, akut GVHH ile komplike olmayan olgulara kıyasla kısa bulunmuştur (sırasıyla ortalama 29.5±4.2 ve 62.4±5.4 ay; p=0.008). İFİ olan grupta nakil sonrası OS (ay) ve PFS (ay) kısa bulunmuştur (sırasıyla 24.4±24.4, 39.9±38.2; p=0.013 ve 21.5±24.3, 37.6±38.9; p=0.014).

Tartışma: AHKHN sonrasında CMV enfeksiyonu ve İFİ gibi oportunistik enfeksiyonlar önemli morbidite nedenidir. Bu enfeksiyonların tanısı bazen zor konulmakla beraber uzun süreli potansiyel toksik ajanlarla tedavi gerektirir. CMV reaktivasyonu hızla tanı alıp tedavi edilirse CMV hastalığı gelişmeden tedavi edilebilmektedir. Günümüzde hassas monitörizasyon yöntemleri ile CMV DNA tespiti yapılabilmektedir. CMV virüsünün direkt etkileri yanında bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlık ve GVHH'nı indüklemek gibi indirekt etkileri vardır. Çalışmamız rölatif büyük olgu serisini içermekte olup AHKHN sonrasında CMV enfeksiyonu, İFİ, akut ve kronik GVHH'nın alıcılar üzerine etkisini ve AHKHN sonrasında OS ve PFS üzerine etkili birçok parametre araştırılmıştır. Çalışmamızın diğer bir önemli özelliği uzun takip süresi ile gerçek yaşam verilerini sunmasıdır. Sonuç olarak çalışmamız CMV enfeksiyonu, İFİ, akut ve kronik GVHH'nın nakil seyri üzerine önemli etkisi olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli, CMV enfeksiyonu
Kaynaklar

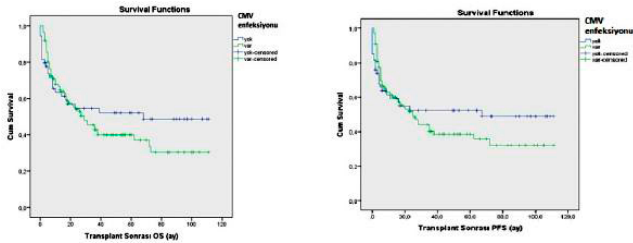
A retrospective comparison of BU-fludarabine and BU-CY regimens in elderly patients or in patients with comorbidities who received unmanipulated haploidentical hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant. 2015;50(4):601–3.

Hematopoietic cell transplantation comorbidity index and risk of developing invasive fungal infections after allografting. Bone Marrow Transplant. 2018;53(10):1304–10.

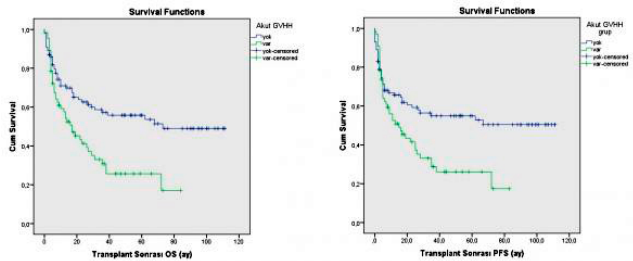
Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. Haematologica. 2006;91(1):78–83.

Risk and prognostic factors for acute GVHD based on NIH consensus criteria. Bone Marrow Transplant. 2013;48(4):587–92. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: A retrospective single centre analysis. Bone Marrow Transplant. 1998;22(8):755–61.

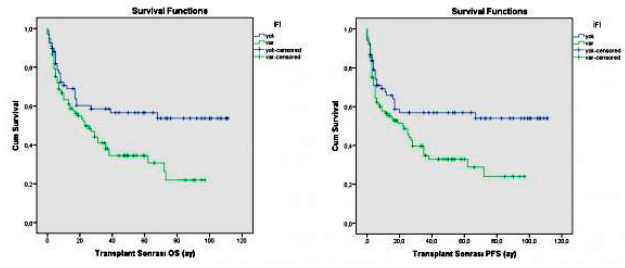
Cao JH, Li GH. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. Chinese J Infect Chemother. 2008;8(5):321–4.



Şekil 1. CMV Enfeksiyonu varlığına göre AHKHN olgularında OS ve PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü



Şekil 2. Akut GVHH varlığına göre AHKHN olgularında OS ve PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü



İşkil 3. İFİ varlığına göre AHKHN olgularında OS ve PFS'in 'Kaplan-Meier' analizindeki görünümü

Tablo 1. Olguların Klinik ve Demografik Özellikleri (n=165)

Klinik Özellik	(Ort±SS) n=165 (%)
Hasta Cinsiyet	
Kadın	63 (%38.2)
Erkek	102 (%61.8)
Verici Cinsiyet	
Kadın	67 (%40.6)
Erkek	98 (%59.4)
Hasta yaşı	39.25±12.01
Verici yaşı	35.59±11.33
Nakil yaşı	35.59±11.97
Nakil sonrası OS (ay)	53.14±4.07 ay
Nakil sonrası PFS (ay)	51.65±4.19 ay
Takip süresi (ay)	62.88±52.30 ay
Kök hücre kaynak	
Kİ	29 (%17.6)
Periferik Kan	136 (%82.4)
HR	
MA	117 (%70.9)
İYHR	48 (%29.1)
Akut GVHH	
Yok	100 (%60.6)
Var	65 (%39.6)
Akut GVHH Grade	
Grade I	28 (%43.1)
Grade II-IV	37 (%56.9)
Kronik GVHH	
Yok	97 (%41.2)
Var	68 (%58.8)
Kronik GVHH Skor	
Hafif	8 (%11.8)
Orta	23 (%33.8)
Ağır	37 (%54.4)
GVHH Profilaksi	
Siklosporin+MTX	102 (%61.8)
Siklosporin+MTX+ATG-F	58 (%35.2)
Takrolimus+MMF+PostCY	3 (%1.8)
Siklosporin+MTX+alemtuzumab	1 (%0.6)
Siklosporin+PostCY	1 (%0.6)
Ölüm	
Yaşıyor	78 (%47.3)
Ex	87 (%52.7)
CMV Durumu	
Alıcı - / Verici -	7 (%4.2)
Alıcı - / Verici +	6 (%3.6)
Alıcı + / Verici -	20 (%12.1)
Alıcı + / Verici +	132 (%80)
Yüzüncü Gün Mortalite	
Yok	145 (%87.9)
Var	20 (%12.1)
İFİ	
Yok	68 (%41.2)
Var	97 (%58.8)

Tablo 2. CMV Enfeksiyonu gelişen ve gelişmeyen olguların klinik karşılaştırılması (n=165)

	Klinik Değişken	CMV Enfeksiyonu Yok (n=54) n (%)	CMV Enfeksiyonu Var (n=111) n (%)	P Değeri
Hasta Cinsiyet	Kadın	22 (%40.7)	41 (%36.9)	0.637
	Erkek	32 (%59.3)	70 (%63.1)	
Verici Cinsiyet	Kadın	17 (%31.5)	50 (%45.0)	0.096
	Erkek	37 (%68.5)	61 (%55.0)	
Hasta yaşı		40.13±11.84	38.83±12.12	0.529
Verici yaşı		35.48±10.68	35.64±11.67	0.999
CMV Durumu	Alıcı - / Verici -	4 (%7.4)	3 (%2.7)	0.455
	Alıcı - / Verici +	1 (%1.9)	5 (%4.5)	
	Alıcı + / Verici -	6 (%11.1)	14 (%12.6)	
	Alıcı + / Verici +	43 (%79.6)	89 (%80.2)	
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX	34 (%63.0)	68 (%61.3)	0.398
	Siklosporin+MTX+ATG-F	20 (%37.0)	38 (%34.2)	
	Takrolimus+MMF+PostCY	0	3 (%2.7)	
	Siklosporin+MTX+alemtuzumab	0	1 (%0.9)	
	Siklosporin+PostCY	0	1 (%0.9)	
HR	MA	34 (%63.0)	83 (%74.8)	0.117
	İYHR	20 (%37.0)	28 (%25.2)	
Akut GVHH	Yok	48 (%88.9)	52 (%46.8)	0.001*
	Var	6 (%11.1)	59 (%53.2)	
Kronik GVHH	Yok	45 (%83.3)	52 (%46.8)	0.001*
	Var	9 (%16.7)	59 (%53.2)	
Ölüm	Yaşıyor	29 (%53.7)	49 (%44.1)	0.248
	Ex	25 (%46.3)	62 (%55.9)	
Ölüm Nedeni	Relaps	9 (%36.0)	14 (%22.6)	0.199
	Transplant ilişkili	16 (%64.0)	48 (%77.4)	
Nüks	Yok	43 (%79.6)	80 (%72.1)	0.296
	Var	11 (%20.4)	31 (%27.9)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	43 (%79.6)	102 (%91.9)	0.024*
	Var	11 (%20.4)	9 (%8.1)	
İfİ	Yok	37 (%68.5)	31 (%27.9)	0.001*
	Var	17 (%31.5)	80 (%72.1)	

Tablo 3. Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen olguların klinik karşılaştırılması

	Klinik Değişken	Akut GVHH Yok (n=100) (%)	Akut GVHH Var (n=65) (%)	P Değeri
Kök hücre kaynak	Kİ	21 (%21.0)	8 (%12.3)	0.152
	Periferik Kan	79 (%79.0)	57 (%87.7)	
HR	MA	63 (%63.0)	54 (%83.1)	0.006*
	İYHR	37 (%37.0)	11 (%16.9)	
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX	59 (%59.0)	43 (%66.2)	0.429
	Siklosporin+MTX+ATG-F	38 (%38.0)	20 (%30.8)	
	Takrolimus+MMF+PostCY	1 (%1.0)	2 (%3.1)	
	Siklosporin+MTX+alemtuzumab	1 (%1.0)	0 (%0.0)	
	Siklosporin+PostCY	1 (%1.0)	0 (%0.0)	
CMV Durumu	Alıcı -/Verici -	6 (%6.0)	1 (%1.5)	0.321
	Alıcı -/Verici +	4 (%4.0)	2 (%3.1)	
	Alıcı +/Verici -	14 (%14.0)	6 (%9.2)	
	Alıcı +/Verici +	76 (%76.0)	56 (%86.2)	
CMV enfeksiyon sayısı		1.50±0.80	1.85±0.94	0.03*
CMV enfeksiyonu	Yok	48 (%48.0)	6 (%9.2)	0.0001*
	Var	52 (%52.0)	59 (%90.8)	
CMV Hastalığı	Yok	90 (%90.0)	44 (%67.7)	0.0001*
	Var	10 (%10.0)	21 (%32.3)	
Kronik GVHH	Yok	66 (%66.0)	31 (%47.7)	0.020*
	Var	34 (%34.0)	34 (%52.3)	
Ölüm	Yaşıyor	57 (%57.0)	21 (%32.3)	0.002*
	Ex	43 (%43.0)	44 (%67.7)	
Yüzüncü gün mortalite	Yok	87 (%87.0)	58 (%89.2)	0.668
	Var	13 (%13.0)	7 (%10.8)	
İfİ	Yok	56 (%56.0)	12 (%18.5)	0.0001*
	Var	44 (%44.0)	53 (%81.5)	

■ Akut Lösemi

SS-21

Referans Numarası: 122

HMA/VEN-ANTİFLT3 TEDAVİ SONRASI MORFOLOJİK LÖSEMİSİZ HASTALIK DURUMUNUN (MLFS) ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLINE(AKHN) ETKİSİ

Gül Yavuz Ermiş¹, Klara Dalva², Nüket Kutlay³, Hülya Yılmaz¹, Bülent Karakaya¹, Merve Aydoğan¹, Güldane Cengiz Seval¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Meral Bektaş¹, Meltem Kurt Yüksel¹

¹Ankara Üniversitesi Hematoloji Bilim Dalı²Ankara Üniversitesi Biyokimya Bilim Dalı³Ankara Üniversitesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı

Hipometile edici ilaçlar ve venetoclax kombinasyonu (HMA/VEN) hem yaşlı hem de allojenik kök hücre nakli (AKHN) adayları olan nüks ve/veya dirençli hastalara uygulanan, doz az yoğun tedavi seçeneğidir. HMA/VEN etkili bir köprü tedavisi olsa da; hematolojik iyileşme süresi, yanıt değerlendirilmesinin zamanlaması ve AKHN'den önce en iyi yanıt almak için gerekli siklus sayısının belirlenmesi ile ilgili yeni sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Epigenetik ve genetik hedefli tedaviler, kemik iliği toparlama sürecini, iyileşmesini geleneksel kemoterapilerden farklı şekilde etkiler. Avrupa Lösemi Birliği (ELN) tedavi sonrası yanıtları ayrı ayrı tanımlamıştır(1). Yine de, yanıtların tanımları konusunda bir fikir birliğine varılması gerekmektedir(2). Örneğin, ELN'de tanımlanan MLFS, NCCN'de yer almaz ve NCCN'deki kısmi tam yanıt (CRi) tanımı, ELN'ye göre MLFS olarak yorumlanabilmektedir. Literatürde CRi +/- MRD ile ilgili veriler olsa da, MRD'li veya MRD'siz MLFS yanıtlarının sonucu bilinmemektedir.

Anahtar kelimeler: Kök hücre nakli, Mukormikoz, GVHH, Nakil sonrası geç dönem komplikasyon

Tablo 1. Hasta özellikleri.

Hasta no	Tanı	Nakildeki yaş	Donör tipi	Hazırlama rejimi
1	Miyelofibrozis	40	MUD	Fludarabin/Busulfan (İYHR)
2	KMML	55	Haploidentik	Tiotepa/Busulfan/Fludarabin (MA)
3	ALL	45	Haploidentik	Tiotepa/Busulfan/Fludarabin (MA)
4	AML - M2	50	MRD	FLAG-IDA (MA)
5	ALK(-) ALCL	51	MRD	Fludarabin/Melfalan (İYHR)

KMML: Kronik Miyelomonositik Lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut miyeloid lösemi, ALCL: Anaplastik büyük hücreli lösemi, MUD: HLA tam uyumlu akraba dışı verici, MRD: HLA tam uyumlu akraba verici, İYHR: Yoğunluğu azaltılmış hazırlama rejimi, MA: Miyeloablatif hazırlama rejimi, FLAG-IDA:Fludarabin, sitozin arabinozid, idarubisin

Tablo 2. Mukormikoz enfeksiyon dönemindeki hasta özellikleri ve laboratuvar bulguları.

Hasta no	Mukor yaygınlığı	Kullanılan immünyüpresif ajan	Nakil - Mukor arası süre (ay)	Eşlik eden diyabet	Kronik GVHH varlığı	Ferritin düzeyi (ng/ml)	Nötrofil sayısı (/mm ³)	Antifungal profilaksisi	Antifungal tedavi*	Enfeksiyon-ölüm arası süre (gün)
1	Sinoorbital	Steroid	15	Var	Yok	2479	1400	vorikonazol	LAB	7
2	Dissemine	Steroid	8	Var	Var	7273	28600	posakonazol	LAB + Posakonazol	55
3	Dissemine	Steroid	8	Var	Var	2000	2800	posakonazol	LAB	12
4	Dissemine	Steroid	43	Var	Var	6005	18400	-	LAB	6
5	Sinoorbital	Steroid + Siklosporin	3	Yok	Yok	2234	600	vorikonazol	LAB	55

*10 mg/kg/gün dozunda lipozomal amfoterisin B kullanıldı. LAB: Lipozomal amfoterisin B

■ Akut Lösemi

SS-23 Referans Numarası: 107

AKUT PROMYELOSİTİK LÖSEMİ TANISIYLA TAKİP ETTİĞİMİZ HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ:TEK MERKEZ DENEYİMİ

Kemal Fidan, Mustafa Baydar, Nesibe Taşer Kanat, Gülşah Akyol, Neslihan Mandacı Şanlı, Muzaffer Keklik, Ali Ünal

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Akut promyelositik lösemi(APL) tüm yeni tanı akut myeloid lösemilerin(AML) yaklaşık %10-15'ini oluşturur.Genellikle anormal lokosit düzeyi,düşük trombosit sayısı,koagulopati ve acil tedavi gerektiren kanama ile prezente olur.Tüm AML'ler içinde en iyi prognoza sahip olmasına rağmen koagulopati,diferansiyasyon sendromu ve enfeksiyöz nedenlerden dolayı %20-30 ölüme sonuçlanabilir.Sıklıkla promyelositik lösemi(PML) geni ile retinoik asit reseptör alfa(RARA) gen füzyonu ile oluşan t(15;17)(q22;q12-21) mevcuttur.Yalnız olguların yaklaşık % 10'u klasik t(15-17)'den yoksun olabilir.

1973'de APL'de induksiyon tedavisinde antrasiklinler ilk olarak başarılı bir şekilde kullanılmış(tedavi yanıt %55-88).1980'lerde All-trans-retinoik asit(ATRA) keşfi ve kullanımı ile bu oran >%90'lara çıkmıştır.Daha sonra ATRA,arsenik ve kemoterapi kombinasyonlarının gelişimi APL'nin yüksek oranda iyileştirilebilir bir hastalık haline gelmesine yol açmıştır.

Burada Erciyes üniversitesi tıp fakültesi iç hastalıkları hematoloji kliniğinde AML M3(APL) tanısı konulan hastaların genel özelliklerini,aldıkları tedavileri ve sonuçlarını retrospektif olarak sunmayı planladık.

Metod-materyal: 2009-2023 yılları arası Erciyes üniversitesi tıp fakültesi hematoloji kliniğinde APL tanısı konulan hastaların tanı anındaki sitogenetik tetkikleri, aldıkları tedavi ve tedavi sonrası sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplamda 17 hasta değerlendirilmiş olup,hastaların 12'i erkek(%70,5),5'i ise kadındı(%29,5).Ortalama görülme yaşı 42.23'idi. Hastaların ortalama takip süresi 45,8 ay(1ay-152 ay)'dır.Tanı anı 3 hastada t(15-17) negatif olmasına rağmen laboratuvar, flow sitometri ve

morfolojik olarak AML M3 olarak değerlendirilmiş olup APL gibi tedavi edilmişlerdir.Diğer 14 hastada tanı anında t(15-17) pozitif olarak saptanmıştır.7 hastaya induksiyon tedavisi olarak ATRA+IDA(%41,17),7 hastaya ATRA+ATO(%41,17), 1 hastaya ATRA+7/3(%5,88), 2 hastaya ise ATRA+IDA+ARA-C(%11,76) verildi.İndüksiyon tedavisi sonrası 15 hastada(%88,23) tam remisyona sağlanırken,2 hasta(%11,77) induksiyon tedavisine refrakterdi.Konsolidasyon tedavisi olarak da induksiyonda ATRA+IDA alan hastalara ATRA+IDA/Mitoksantron; induksiyonda ATRA+ATO alanlara ise ATRA+ATO verildi.İdame tedavisi olarak 5 hastaya ATRA;4 hastaya ise ATRA+Metotreksat+ Mercaptopurin verildi.Takiplerde 4 hastada ise nüks(%23,52) gelişti.Toplamda 4 hastaya(2 refrakter,2 relaps) HPKHN(2 hastaya OKHN,2 hastaya AKHN) yapıldı.HPKHN yapılan hastalardan 2'si ex(%50) olurken, diğer 2'si halen remisyonda(%50) takip edilmektedir. Nüks gelişen 1 hasta ATRA+IDA sonrası remisyondayken akciğer mantar enfeksiyonu+sepsis nedeniyle ex olurken, diğer hasta ise ATRA+IDA induksiyon,konsolidasyon ve idame tedavisi ile remisyonda takip edilmektedir(tablo 1 ve tablo 2).

Tartışma ve sonuç: APL'de ATRA ve ATO kombinasyonu, kemoterapi veya her ikisinin kullanımı %90 tedavi ile sonuçlanır.Tedaviye refrakter olmaması durumunda % 95 tam remisyona(CR) ve% 85- 90 uzun süreli sağkalmı sağlar.ATO'nun APL tedavisine girmesiyle tedavi değişmiştir ve kemoterapisiz yüksek başarı oranları gelişmiştir.ATO'nun yokluğunda veya bulunmamasında ATRA artı kemoterapi kombinasyonları makul bir alternatif temsil eder.APL'li hastaların% 5-10'u relaps/ refrakter(R/R) hastalık olarak seyredir.ATRA,Antrasiklinler,ATO, yüksek doz ARA-C ve GO,R/R APL'yi tedavi etmek için kullanılmıştır.APL'de HSCT CR1'de rol oynamayı bırakmış olup nüks APL için kurtarma terapisinden sonra CR2 veya ötesindeki hastalar için düşünölmeye başlanmıştır.Otolog kök hücre nakli CR2'de,allojenik kök hücre nakli ise erken nüks ve CR2 sonrası hastalar için düşünölmelidir.

Sonuç olarak APL hem hedefe yönelik tedaviler ile (ATRA, ATO, GO) hem de klasik kemoterapilerle yüksek tedavi oranına sahip bir AML tipi olup R/R hastada kemoterapi HPKHN'ni ikinci plana(CR2 ve ötesi) itmiştir.

Anahtar kelimeler: akut promyelositik lösemi,APL,ATRA,ATO

■ Kronik Lösemi ve Diğer Miyeloproliferatif Bozukluklar

SS-24 Referans Numarası: 121

KML HASTALARINDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Merve Aydoğan, Güldane Cengiz Seval, Klara Dalva, Sinem Civriz Bozdağ, Meltem Kurt Yüksel, Pervin Topçuoğlu, Meral Bektaş, Selami Koçak Toprak

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

Giriş: Kronik Miyeloid Lösemi (KML) ile takipli hastalarda allojenik kök hücre nakli (AKHN) yıllar önce kesin tedavi olarak görülürken, tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) kullanıma girmesiyle, yapılan AKHN sayısı azalmıştır[1]. Artık TKI dirençli veya intoleran hastalara veya blastik/akselere faza geçiş yapan hastalara AKHN yapılmaktadır[2]. TKI'lerin popüler olduğu günümüzde KML hastalarında yapılan AKHN verileri sunulacaktır.

Metod: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Kök Hücre Nakil Ünitesi'nde Ocak 2010-Şubat 2023 yılları arasında AKHN yapılan KML tanılı hastalar retrospektif olarak tarandı. Demografik özellikleri ve nakil bilgileri kaydedildi. Genel sağkalmı (OS), hastalaksız sağkalmı (PFS), transplant ilişkili mortalite (TRM) ve graft versus host hastalığı (GVHH) sonuçları incelendi.

Bulgular: Merkezimizde mevcut tarihler arasında toplamda 24 KML tanılı hastaya AKHN yapılmıştır. Bunların 8'i (%=33,3) kadın, 16'sı (%66,6) erkektir. Medyan yaş 36 (min-maks:19-58). Hastaların hepsi nakil öncesinde en az 2 farklı TKI kullanmıştır. 11'i (%45,8) tam uyumlu akraba vericiden (MRD), 4'ü (%16,6) tam uyumlu akraba dışı vericiden (MUD), 5'i (%20,8) mismatch akraba dışı vericiden (MMUD), 3 (%12,5) haplo uyumlu vericiden nakil olmuştur. 21 (%87,5) hastaya çevre kanından kök hücre verilmiştir. 22 (%91,6) hastaya ablatif hazırlama rejimi uygulanmıştır. Hastalar nakle girenler 18'i (%75) kronik fazda iken , 6'sı (%25) akselere/blastik fazda idi (Bkz.Tablo1). Ortalama takip süresi 59,3 ay, ortanca takip süresi 56,8 aydır. 8 (%33,3) hastada transplant ilişkili mortalite olmuştur ve bu hastaların yarısı akselere/blastik faz ile nakle giren hastalardır. Medyan OS'ye henüz ulaşamamış olup, 3 yıllık OS %70,6 dır (Şekil 1a). Hastaların 5'i (%20,8) nakil sonrası nüks etmiş olup, 3 yıllık PFS %76,6 dır (Şekil 1b). 4 (%16,6) hastada akut GVHH gelişmiş olup, 11 (%45,8) hastada kronik

GVHH olmuştur. 3 yıllık GFS %82,5'tir (Şekil 1c). Nakil sonrası sadece bir hastaya mezenkimal kök hücre verilmiş olup, 3 hastaya donör lenfosit infüzyon (DLI) yapılmıştır

Sonuç: KML tanılı TKI dirençli/intoleran veya akselere/blastik fazdaki uygun hastalarda AKHN halen uygun bir tedavi şeklidir. Uzun OS VE PFS sonuçları umut vericidir.

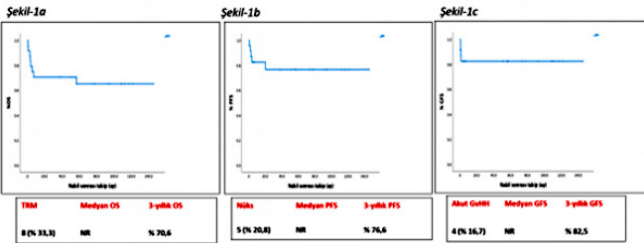
Anahtar kelimeler: kml, allojenik nakil

Kaynaklar

1. Saussele, S., et al., Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. Blood, 2010. 115(10): p. 1880-5.
2. Radich, J., When to Consider Allogeneic Transplantation in CML. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2016. 16 Suppl: p. S93-5.

Tablo1: Hastaların Özellikleri			
	Total n=24(%)	Nakil Sırasındaki Hastalık Statusu	
		Kronik faz n=18(%)	Akselere/Blastik faz n=6(%)
Nakil sırasında yaş, medyan, y			
	36 (19-58)	36 (19-58)	37,5(19-56)
Cinsiyet			
Kadın	8(33,3)	6(33,3)	2(33,3)
Erkek	16(66,6)	12(66,6)	4(66,6)
Nakil öncesinde kullanılan TKI sayısı, meydan			
	3(2-5)	3(2-4)	3(2-5)
Verici			
MRD	11(45,8)	10(55,5)	1(16,6)
MUD	4(16,6)	4(22,2)	0(0)
MMUD	5(20,8)	3(16,6)	2(33,3)
Haploidentik	3(12,5)	1(5,5)	2(33,3)
Kord	1(4,1)	0(0)	1(16,6)
Kök hücre kaynağı			
Çevre kanı	21(87,5)	17(94,4)	4(66,6)
Kemik iliği	2(8,3)	1(5,5)	1(16,6)
Kord	1(4,1)	0(0)	1(16,6)
Hazırlama rejimi			
MA	22(91,6)	16(88,8)	6(100)
RIC	2(8,3)	2(11,1)	0(0)

MRD:matched-related donör MUD:matched-unrelated donör MMUD:mismatched-unrelated donör
MA:Myeloablatif RIC: Reduced intensity conditioning



Kök Hücre Vericisi

SS-25 Referans Numarası: 41

TCRαβ DEPLESE HAPLOİDENTİK HKHN YAPILAN ÇOCUKLARDA AŞI ANTİKOR YANITLARI; TAM UYUMLU NAKİLLER İLE BENZER Mİ?

Meda Kondolot¹, Ebru Yılmaz², Nagihan Erdoğan Şahin³, Alper Özcan², Leylağül Kaynar⁴, Ekrem Ünal², Musa Karakökçü²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Sosyal Pediatri Bilim Dalı

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Abd, Çocuk Hematoloji-onkoloji Bd Ve Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Merkezi

³Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sosyal Pediatri Doktoru Programı; Tomarza Devlet Hastanesi

⁴Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Abd, Hematoloji Bilim Dalı

Haploidentik Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HKHN) HLA uyumlu donör bulunamayan hastalar için alternatif bir tedavi seçeneği olarak giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Özellikle greft versus host hastalığını önlemek için yapılan invivo veya invitro T hücre deplezyonları sonucunda

başarı oranlarında da artış sağlanmıştır. Bununla birlikte haploidentik HKHN yapılan hastaların bu süreçte tam uyumlu nakillere göre daha ağır bir immünsüpresyon yaşadığı kabul edilmektedir(1,2). Bu durumun haploidentik HKHN'lerde aşılar karşı antikor yanıtını etkileyip etkilemediği ise bilinmemektedir.

Bu çalışmada TCRαβ deplese haploidentik HKHN yapılan çocuklarda aşılama sonrası antikor yanıtının değerlendirilmesi ve tam uyumlu nakillerle karşılaştırılması amaçlandı. Erciyes Üniversitesi Pediatrik KİT merkezinde 2016-2018 yılları arasında haploidentik ve tam uyumlu HKHN yapılan, nakil sonrası 6-12. aylarda IDSA rehberine göre aşılama programına alınan hastalar longitudinal olarak izlendi. Relaps olanlar ve greft başarısızlığı olanlar çalışmadan dışlandı. CD19 deplezyonu olmadan sadece TCRαβ deplezyonu ile haploidentik HKHN yapılan 21 çocuk çalışma, tam uyumlu HKHN yapılan 38 çocuk kontrol grubuna dahil edildi. Her iki grupta hastalardan aşılamaya başlamadan hemen önce ve aşı dozlarından 4-6 hafta sonra olmak üzere tetanoz, difteri, pnömokok antikorları için kan örneği alındı ve serolojik testlerle çalışıldı. Hepatit B, hepatit A, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği antikorları dosya bilgilerinden elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen çocukların temel özellikleri şekil 1'de gösterildi. Haploidentik HKHN grubunda hasta yaşı tam uyumlu nakillere göre düşük (P= .037), donör yaşı yüksek bulundu (P= .000). Nakil sonrası 1., 3., 6., 9. ve 12. aylarda CD4, CD8 ve CD19 hücre sayıları ve lenfosit sayıları her iki grupta benzerdi. NK hücre sayısı ise nakil sonrası 1., 3. ve 6. aylarda haploidentik grupta daha yüksekti (sırasıyla P= .001, .006, .004) (şekil 2).

Nakil sonrası aşılamaya başlanma ayı her iki grupta benzerdi (haploidentik 12.5[11-14] ay, tam uyumlu 11[9- 13] ay; P= .441). Aşı dozları sonrası serum örnekleri alınma süreleri açısından da gruplar arasında fark yoktu.

Her iki grupta aşılama öncesi ve ilk aşı dozları sonrasında serokonversiyon oranları daha düşük olsa da ikinci ve üçüncü doz difteri aşısı, üçüncü doz tetanoz aşısı, üçüncü doz hepatit B aşısı, ikinci ve üçüncü doz konjuge pnömokok aşısı (PCV13) ve polisakkarid pnömokok (PSPV23) aşısı sonrası serokonversiyon oranlarının %100 olduğu saptandı. İkinci doz hepatit A, kızamıkçık ve suçiçeği aşısı sonrası serokonversiyon oranı tam uyumlu grupta %90'ın üzerinde haploidentik grupta ise %100 idi. Kızamık ve kabakulak aşılarının ikinci dozlarından sonra serokonversiyon oranları haploidentik grupta %80'in üzerinde tam uyumlu grupta ise yaklaşık %70 olarak tespit edildi(şekil 3).

Çalışmamızda her iki grupta immün rekonstrüksiyon süreçlerinin benzer olduğu saptandı. Literatür de birkaç çalışmada çocuk haploidentik nakillerde hızlı immün rekonstrüksiyon bildirmişti, ancak bu çalışmalar TCRαβ/CD19(+) deplese haploidentik nakilleri içeriyordu(3,4). Çalışmamız CD19 deplezyonu olmadan TCRαβ deplese haploidentik nakilleri içermesi açısından farklılık gösteriyordu. Bununla birlikte aşı antijenlerine karşı serokonversiyon oranları çoğunlukla tam uyumlu veya otolog nakilleri içeren çalışmalarla benzerdi(5,6).

Sonuç olarak nakilden yaklaşık 12 ay sonra aşılama programına başlandığında haploidentik nakillerde aşı antijenlerine karşı antikor yanıtının ve serokonversiyon oranlarının tam uyumlu nakillerle benzer olduğu tespit edildi. Bu bulgular nakil sonrası TCRαβ deplese haploidentik HKHN alıcılarının tam uyumlu alıcılar için önerilen aşılama programına göre aşılanabileceğini desteklemektedir. Nakil sonrası daha erken aylarda aşılamaya başlandığında elde edilecek antikor yanıtını değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: antikor, haploidentik, aşılama, kök hücre nakli, TCRαβ deplezyon

Kaynaklar

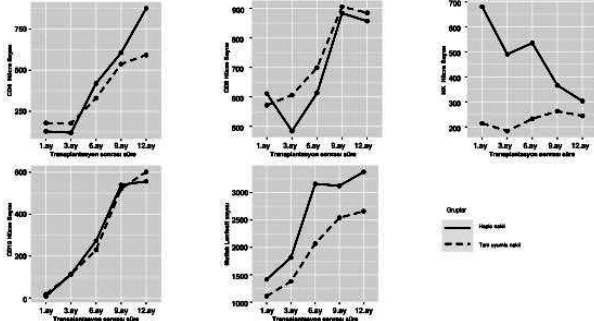
1. Baumeister SHC, Rambaldi B, Shapiro RM, Romee R. Key Aspects of the Immunobiology of Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. Front Immunol. 2020;11:191.
2. Chang YJ, Zhao XY, Huang XJ. Immune reconstitution after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:440-9.
3. Arnold DE, MacMath D, Seif AE, et al. Immune Reconstitution Following TCRαβ/CD19-Depleted Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancy in Pediatric Patients. Transplant Cell Ther. 2021;27 :169.e1-e9.
4. Lang P, Feuchtinger T, Teltschik HM, et al. Improved immune recovery after transplantation of TCRαβ/CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. Bone Marrow Transplant. 2015;50 Suppl 2:S6-10.
5. Sattler C, Hoffmann P, Herzberg PY, et al. Primary vaccination in adult patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation -A single center retrospective efficacy analysis. Vaccine. 2021;39:4742-50.
6. Conrad A, Perry M, Langlois ME, et al. Efficacy and Safety of Revaccination against Tetanus, Diphtheria, Haemophilus influenzae Type b and Hepatitis B Virus in a

Prospective Cohort of Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26:1729-37.

HKHN hastalarının temel özellikleri

Değişkenler	Haploidentik grup (n=21)	HLA tam uyumlu grup (n=38)	P
Cinsiyet, n(%)			0.999
Erkek	9 (42.9)	17 (44.7)	
Kadın	12 (57.1)	21 (55.3)	
Hastalık Tanısı, n(%)			0.193
Malign	9 (42.9)	10 (26.4)	
A.L.L	2 (9.5)	3 (7.9)	
AML	6 (28.6)	3 (7.9)	
JMML	1 (4.8)	2 (5.3)	
Lenfoma	0 (0.0)	2 (5.3)	
Malign olmayan	12 (57.1)	28 (73.6)	
Aplastik anemi	2 (9.5)	6 (15.8)	
Epidemiyolojik Bülboza	0(0.0)	1 (2.6)	
HLH	3 (14.3)	1 (2.6)	
İmmün yetmezlik	7 (33.3)	10 (26.3)	
Talasemi	0(0.0)	10 (26.3)	
HKHN yaşı, (yıl)			0.037
Medyan (1 ^o -3 ^o quartiles)	2.2 (0.8-8.3)	7.4 (3.2-11.2)	
Donör cinsiyeti, n(%)			0.800
Erkek	12 (57.1)	19 (50.0)	
Kadın	9 (42.9)	19 (50.0)	
Donör yaşı, (yıl)			<0.001
Medyan (1 ^o -3 ^o quartiles)	32.0 (28.5-37.0)	10.5 (4.8-19.8)	
Kondilyon rejimi, n(%)			0.148
Myeloablantif [†]	21 (100)	32 (86.5)	
Azaltılmış yoğunluklu	-	5 (13.5)	
Seroterapi (ATG), n(%)			<0.001
	21 (100)	13 (34)	
HKHN sonrası Rituximab, n(%)			-
	5 (24)	0	
GVHD, n(%)			0.177
Var	8 (38.1)	7 (18.4)	
Yok	13 (61.9)	31 (81.6)	
Kırcerizm (12. Ay)			0.934
Medyan (1 ^o -3 ^o quartiles)	99.3(98.1-100.0)	99.0(98.0-100.0)	

Transplantasyon sonrası 1, 3, 6, 9 ve 12. aylarda haploidentik ve tam uyumlu grup median (µL) CD4, CD8, CD19, NK ve Mutlak lenfosit sayıları



Aşı serokonversiyon oranları

	Haploidentik grup		HLA tam uyumlu grup		P	
	Sp%	Sp/n	Sp%	Sp/n		
Difteri	Aşı öncesi	22	3/9	25	5/26	1.000
	1. doz sonrası	35	6/11	33	19/26	0.443
	2. doz sonrası	100	14/14	100	29/29	-
	3. doz sonrası	100	13/13	100	25/25	-
Tetanoz	Aşı öncesi	44	4/9	50	16/20	1.000
	1. doz sonrası	33	6/11	92	24/26	0.144
	2. doz sonrası	100	14/14	97	31/32	1.000
	3. doz sonrası	100	13/13	100	25/25	-
Hepatit B	Aşı öncesi	46	19/20	45	17/38	1.000
	1. doz sonrası	54	7/13	68	19/28	0.492
	3. doz sonrası	100	14/14	100	31/31	-
Hepatit A	Aşı öncesi	55	11/20	46	17/37	0.514
	1. doz sonrası	100	10/10	85	22/26	0.559
	2. doz sonrası	100	9/9	94	15/16	1.000
Poliovirus	Aşı öncesi	78	7/9	100	20/20	0.089
	1. PCV13 sonrası	86	10/11	100	21/21	0.344
	2. PCV13 sonrası	100	12/12	100	8/8	-
	3. PCV13 sonrası	100	13/13	100	36/30	-
	PSPV23 aşı sonrası	100	10/10	100	26/20	-
Kızamık	Aşı öncesi	8	1/12	15	5/34	1.000
	1. doz sonrası	39	7/10	89	17/19	0.306
	2. doz sonrası	86	6/7	69	11/16	0.621
Kahızamık	Aşı öncesi	9	1/11	14	4/29	1.000
	1. doz sonrası	78	7/9	55	11/20	0.412
	2. doz sonrası	86	6/7	67	10/15	0.616
Kızamıkçık	Aşı öncesi	31	5/16	38	9/24	0.685
	1. doz sonrası	81	10/11	95	18/19	1.000
	2. doz sonrası	100	8/8	93	14/15	1.000
Suçukçuk	Aşı öncesi	27	3/11	38	12/32	0.719
	1. doz sonrası	100	8/8	70	14/20	0.141
	2. doz sonrası	100	8/8	92	11/12	1.000

PCV13: Konjuge poliovirus aşısı, PSPV23: Poliovakansil Poliovirus Aşısı

Sp: Serokonversiyon *Çeyrek aralıklarla farklı konjuge poliovirus aşısı 32 ayları kullanıldı.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-26

Referans Numarası: 124

REFRAKTER GASTROİNTESTİNAL GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI YÖNETİMİNDE ENDOLÜMİNAL TEDAVİ

Selin Meriç Uurlu¹, Fatih Karaahmet¹, Uğur Şahin¹, Kerem Ozan Özkumur¹, Şahika Şen¹, Önder Arslan², Muhit Özcan²

¹Medicana International Ankara Hastanesi

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Son yıllarda kullanılan hazırlama rejimleri, graft versus host hastalığı (GVHD) profilaksileri ve antimikrobiyal profilaksiler ile non relaps mortalite riski düşürülmüş ve her yıl transplantlı hasta sayısında önemli bir artışa neden olmuştur. Genişleyen donör havuzu, nakil öncesi kullanılan immun tedaviler, posttransplant idame tedavileri ile yeni GVHD risk faktörlerine ve GVHD için yüksek risk grupları oluşumuna neden olmuştur. Biz de steroid ve çoklu sıra tedavilere yanıtız Gastrointestinal GVHD olan hastalarda endolüminal tedavinin klinik etkilerini araştırmayı hedefledik.

Method: GIS GVHD nedeniyle takipte olan steroid dirençli ve ≥2 sıra tedaviye yanıtız hasta gruplarında enfeksiyöz kolit dışlandıktan sonra endolüminal kolonoskopik tedavi (Traneksamik asit+Steroid+Mesalazin) uygulandı. Kolonoskopide hastaların endoskopik aktivite skorları için Ülseratif kolit hastalarında kullanılan Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi kullanıldı. Endoskopik aktivite indeksi 6 üzerinde olan, aktif hastalık kabul edilen hastalar işleme alındılar. Tüm hastalarda kolonoskopik işlem endolüminal hazırlık yapılmadan ve işlem öncesi lavman yapılmadan, 6 saatlik açlık sonrası ileri endoskopi deneyimli ve tek gastroenterolog tarafından yapıldı. Tüm hastalarda çekuma kadar gidildi ve proksimale sırasıyla 50 cc sf içinde dilüe edilmiş 500 mg traneksamik asit + 50 cc sf içinde dilüe edilmiş metilprednisolon 100 mg + mesalazin 4 gr/60 ml lavman 10 dk aralar

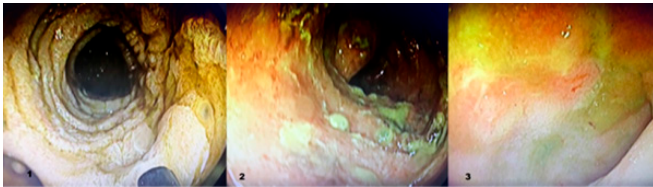
ile çekumdan kolonun distal segmentlerine doğru (sigmoid ve rektuma kadar) püskürtülerek tüm mukozaya eşit yayılacak şekilde uygulandı. Hastalar günde 4 seans olacak şekilde işleme alındılar. Gerek görülen hastalarda işlem ek seans olarak devam edildi.

Buglular: Endolüminal tedavi uygulanan toplam 8 hastanın 8'i de steroid dirençli vakalar idi. Hastalar 2 ve üzerinde siklosporin, sirolimus, rukso-litinib, ECP (ekstrakorporeal fotoferez), Alfa-1 antitripsin, anti-TNF (etanercept) gibi çoklu tedaviler almakta idiler. Hastaların IBMTRSI derecesi çoğunlukla C-D olup GVHD profilaksisi olarak 1.sırada Post Cy-CSA/MMF, takibinde Post Cy-Sirolimus/MMF ve Post Cy-Tacro MMF kullanılmıştı. 4 hastada GIS GVHD tanısı ile endolüminal tedavi uygulama aralığı ilk 20 gün içerisinde olup, 8 hastanın hiçbirinde işlem ilişkili komplikasyon gelişmedi. Hastalarda 1 seanslık işlem sonrasında bile karın ağrısında azalma, dışkılama sayısında azalma, ishal kıvamında katılaşma gözlemlendi. Hematokezyası olan hastalarda da eş zamanlı kanama kontrolü gerçekleştirildi. İşlemlerle birlikte hastalarda ve ailesinde zorlu süreç nedeniyle gelişen duygusal çökkünlük halinde de iyileşme izlendi. Sadece IBMTRSI D derecesinde GIS GVHD olan bir hastada işlem perforasyon riskini arttırmamak adına toplam 3 seansa sonlandırıldı. Toplam 8 hastanın 7'sinde klinik olarak yanıt elde edilirken perforasyon riski yüksek olan hastada kısmi yanıt elde edildi. Hastaların ayrıntılı özellikleri Tablo 1 de gösterildi.

Tartışma: Profilaktik stratejilere rağmen GVHD'nin morbidite ve mortalitesi yüksek olup tedavisi zordur. GVHD profilaksi stratejileri ya graft fonksiyonlarını bozmakta ya da immunsupresyonu arttırmaktadır. Beraberinde gelen relaps, enfeksiyon ve graft yetmezliği mortalite ve morbidite riskini arttırmaktadır. Ülsaratif kolit hastalarında da benzer şekilde uygulanan endolüminal tedavi verileri göz önüne alınarak biz de sistemik tedavinin yanında doku düzeyinde başlayan inflamatuvar süreci lokal susturmayı hedefledik. Lokal tedavi ile hem hastaların ağrı, ishal sayısı, kanama gibi komplikasyonları daha hızlı kontrol altına almak hem de doku düzeyindeki yangının erken dönemde baskılanıp T hücrelere antijen sunumunu azaltmayı hedefledik. Mevcut tedavi ile elde edilen yanıt kolonoskopik görüntülerle desteklenmeye çalışılsa da endoskopik iyileşme uzun süreçte gerçekleşmektedir. Vaka sayısı az, yanıt klinik olsa da yönetimi oldukça zorlu olan GIS GVHD hastalarında endolüminal tedavi geliştirilmeye açık bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal Graft Versus Host Hastalığı, Endolüminal Tedavi Kaynakları

1. Rimando, J., McCurdy, S. R., & Luznik, L. (2022). How we prevent GVHD in high risk patients: post transplant cyclophosphamide and beyond. Blood.
2. El Jurdi, N., Rayes, A., MacMillan, M. L., Holtan, S. G., DeFor, T. E., Witte, J., ... & Weisdorf, D. J. (2021). Steroid-dependent acute GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation: risk factors and clinical outcomes. Blood advances, 5(5), 1352-1359.
3. Hamilton, Betty Ky. "Current approaches to prevent and treat GVHD after allogeneic stem cell transplantation." Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book 2018.1 (2018): 228-235.
4. https://www.upToDate.com/contents/clinical - manifestations - diagnosis - and - grading - of - acute - graft - versus - host - disease
5. Ferretti, F., Cannatelli, R., Monico, M. C., Maconi, G., & Ardizzone, S. (2022). An update on current pharmacotherapeutic options for the treatment of ulcerative colitis. Journal of Clinical Medicine, 11(9), 2302.



İşleme alınan bir hastanın kolonoskopide tüm kolonik mukoza diffüz granüle, distorsiyone, yer yer spontan fragil yer yer eksuda ve ülsereasyonlar izlendi (Resim 1-2). Endolüminal tedavi sonrası kolonoskopik görüntü (resim 3)

Tablo 1. Hastalar ve klinik özellikleri											
Tanı	Yaş	Hazırlama Rejimi	Verici Tipi	GVHD Profilaksisi	Akut GIS GVHD Başlangıç	IBMTRSI	Kaç Sıra Tedavi	İşlem sırasında Almakta olduğu Tedaviler	İşlem Başlangıcı	Son Klinik Durum	
1	DBBHL	24	RIC	Akraba	Sirolimus/MMF	+15	D	3	Sirolimus, Ruxolitinib, ECP	+98	Kronik GVHD
2	MDS-AML	58	RIC	Akraba Dışı	Post Cy-CSA/MMF	+91	D	4	Ruxolitinib, ECP, Etanercept	+133	Remisyon
3	PH+ALL	42	MAC	Akraba Dışı	Post Cy-CSA/MMF	+49	C	2	Siklosporin, Ruxolitinib, ECP	+65	Remisyon
4	AML	33	MAC	Haploidentik	Post Cy-CSA/MMF	+141	D	2	Ruxolitinib, Etanercept	+161	Relaps refrakter AML ve GVHD nedeni ile exitus
5	MDS-AML	69	RIC	Akraba Dışı	Post Cy-CSA/MMF	+44	C	2	Siklosporin, Ruxolitinib	+50	GVHD remisyon; Post-Covid exitus
6	AML	44	MAC	Haploidentik	Post Cy-Sirolimus/MMF	+96	B	2	Sirolimus	+121	Remisyon
7	HODGKIN LENFOMA	34	RIC	Akraba Dışı	Post Cy-Tacro/MMF	+158	D	4	Ruxolitinib, Etanercept, Alfa-1 Antritripsin	+179	GVHD perforasyon, exitus
8	PRİMER MF	55	RIC	Haploidentik	Post Cy-Tacro/MMF	+74	B	4	Sirolimus, Ruxolitinib	+395	Colin tedavisi

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-27

Referans Numarası: 120

STEROİD REFRAKTER KRONİK GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA RUKSOLİTİNİB KULLANIMI: TEK MERKEZ DENEYİMİ

İpek Yönel Hindilerden¹, Tarık Onur Tiryaki¹, Elif Aksoy², Yunus Çatma¹, Elif Sakci¹, Meliha Nalçacı¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Bakırköy Dr.sadi Konuk Hastanesi, Suam Hematoloji Kliniği

Amaç: Steroid refrakter kronik graft versus host hastalığı (GVHH), allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) sonrasında mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Ayrıca yüksek tedavi ilişkili mortalite ve azalmış sağkalım neden olmaktadır. Selektif JAK ½ inhibitörü olan ruxolitinib ile steroide dirençli kronik GVHH'nda artmış sağkalım ve semptom yanıtı bildirilmiştir. Steroid refrakter kronik GVHH ile uzun dönem takibi olan hastalarımızda ruxolitinib deneyimimizi paylaşmak istedik.

Bulgular: Çalışmamıza İstanbul Tıp Fakültesi Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde Mayıs 2005 ile Şubat 2022 arasında AHKHN yapılmış ve steroid refrakter kronik GVHH tanısı almış 19 hasta dahil edildi (Tablo 1). Hastaların 13'ü erkek ve 6'sı kadın olup yaş ortalamaları 44.4 (SS 13.5) saptandı. 15'ine HLA tam uyumlu kardeşten, 3'üne HLA tam uyumlu akraba dışı vericiden ve birine haploidentik vericiden AHKHN yapıldı. 16'sına miyeloablative hazırlama rejimi (MA HR) ve 3'üne indirgenmiş yoğunlukta HR (İYHR) kullanıldı. En sık kullanılan HR Flu/Bu ve Bu/Cy idi (sırasıyla n=7, n=6). Hastalarda GVHH gelişme zamanı ortalama 173.1 gündü (SS 241.8). 11 hastada akut GVHH gelişti (%57.8). Akut GVHH gelişen hastaların %63.6'sında cilt tutulumu saptandı. Kronik GVHH gelişen 19 hastanın 14'ünde ağır kronik GVHH (%73.7) ve 5'inde orta kronik GVHH (%26.3) saptandı. Kronik GVHH gelişen hastaların 17'sinde cilt+diğer organ tutulumları, bir hastada izole karaciğer tutulumu ve bir hastada cilt dışı 3 organ tutulumu saptandı. Mayıs 2017 ile Aralık 2022 arasında endikasyon dışı onam alınarak steroid refrakter kronik GVHH tanısı ile ruxolitinib başlandı. Hastalar ruxolitinib öncesinde kronik GVHH için ortalama 4.3 (SS 1.7) (1-8) tedavi verilmişti. AHKHN sonrasında ruxolitinib başlama zamanı ortalama 34.9 ay (SS 38.7) idi. 18 hastada başlangıç ruxolitinib dozu 2x10 mg/gün iken trombositopenik olan bir hastaya 2x5 mg/gün dozunda başlandı. 'Ulusal Sağlık Enstitüsü Kronik GVHH 2014 Yanıt Kriterleri' temel alınarak değerlendirildiğinde 12 hastada kısmi yanıt, 4 hastada tedavi başarısızlığı ve 3 hastada tam yanıt alındı (sırasıyla %63.2, %21, %15.8) (Şekil 1). Tüm yanıt oranı %79'dur (tam+kısmi yanıt, n=15). Tam yanıt hastaların özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Ruxolitinib altında 9 hastada CMV reaktivasyonu gelişti (%47.4). 12 hastada CMV dışı enfeksiyon gelişti (%63.1) (bakteriyel, invazif fungal enfeksiyon). Ruxolitinib tedavisi altında iken (15.ayında) bir hastada ciltte skuamöz hücreli karsinom ve bronşiolitis obliterans zemini olan başka bir hastada tedavinin 57.ayında akciğer skuamöz hücreli karsinom saptandı. Hastaların 10'unda (%52.6) tedavi

altında sitopeni gelişti. Anemi, trombositopeni ve nötropeni oranları benzerdi (her biri için %36.8). Ruksolitinib kullanımı sonrasında ortalama takip süresi 22.6 ay (SS 19.9 ay) olan 19 hastanın 9'u halen ilacı kullanmakta olup (%47.4), 5'i (%26.3) eks olana kadar ilacı kullandı ve 5'inde (%26.3) ilaç çeşitli nedenlerden dolayı kesildi (2 hastada sekonder malignite gelişimi, bir hastada PMF'den AML'ye dönüşüm, bir hastada geç ALL nüksü, bir hastada ciddi sitopeni ve invazif fungal enfeksiyon gelişimi). Ruksolitinib ortalama kullanım süresi 19.8 ay (SS 19.6) olarak hesaplandı. Takip eden süreçte 8 hasta eks oldu (%42.1). Eksitus nedenleri Tablo 3'de özetlendi.

Tartışma: Steroid refrakter kronik GVHH'ında standard bir ikinci basamak tedavi olmamakla beraber tedavi kararı merkezin deneyimine bırakılmaktadır. Açık uçlu, randomize bir Faz 3 çalışmada ruksolitinib tedavisi ile ibrutinib ve ekstrakorporeal fotoferezi içeren diğer ikinci basamak tedavilerle kıyaslandığında daha yüksek tam yanıt oranı, artmış tüm yanıt ve uzamış yanıt süresi saptanmıştır. Rölatif olarak büyük olgu sayısı içeren ve uzun takip süreli tek merkez çalışmamızda, steroid refrakter kronik GVHH'ında ruksolitinib ile iyi bir tam yanıt oranı elde edilmiş olup çalışma ruksolitinib ilişkili yan etkileri içermesi açısından da önemlidir.

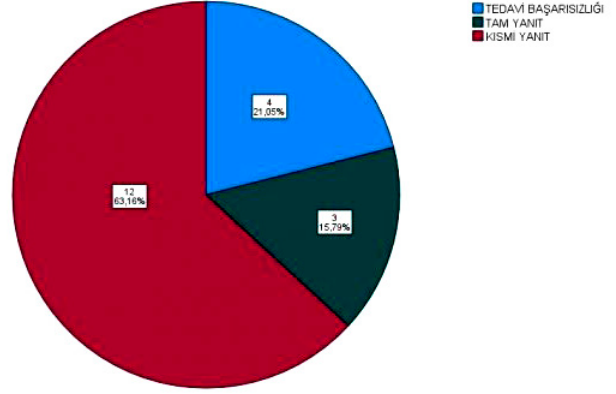
Anahtar kelimeler: ruksolitinib, kronik GVHH, Allogeneik HKHN

Kaynaklar

1. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, Musso M, Giebel S, Uzay A, Langmuir P, Hollaender N, Gowda M, Stefanelli T, Lee SJ, Teshima T, Locatelli F; REACH3 Investigators. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):228-238
2. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K et al Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. Leukemia. 2015 Oct;29(10):2062-8.
3. Virginia Escamilla Gomez, Valentin Garcia Gutiérrez, Teresa Caballero-Velázquez, Nancy Rodríguez-Torres, Ildelfonso Espigado et al. Ruxolitinib in Refractory Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Multi-Center Survey Study, Blood, Vol 130, Supp. 1, 2017, p. 1983.

Tablo 1. Olgulara İlişkin Klinik Özellikler (n=19)

	Klinik Değişken	n=19 (%)
Hasta yaşı (Ort±SS)	44.4±13.5	
Hasta Cinsiyet	Kadın Erkek	6 (%31,6) 13 (%68,4)
Hazırlama Rejimi	MA İYHR	16 (%84,2) 3 (%15,8)
GVHH profilaksisi	Siklosporin+MTX Siklosporin+MTX+ATG-F Takrolimus+MMF+post Cyc	15 (%78,9) 3 (%15,7) 1 (%5,4)
GVHH gelişme zamanı (Ort±SS)	173.1±241.8 gün	
Akut GVHH	Yok Grade 1 Grade 2 Grade 3	8 (%42,1) 4 (%21) 6 (%31,5) 1 (%5,4)
Kronik GVHH şiddeti	Orta Ağır	4 (%26,3) 15 (%73,7)
Kronik GVHH tutulum	Göz+mukoza+karaciğer Karaciğer Cilt+diğer organ/bölge	1 (%5,4) 1 (%5,4) 17 (%)
Ruksolitinib öncesi tedavi (Ort±SS)	4.3±1.7	
AHKHN sonrası ruksolitinib başlama zamanı (Ort±SS)	34.9±38.7 ay	
Ruksolitinib başlangıç dozu	2x10 mg 2x5 mg	18 (%94,6) 1 (%5,4)
Ruksolitinib altında CMV reaktivasyonu	Yok Var	10 (%52,7) 9 (%47,3)
Ruksolitinib altında sekonder malignite	Cilt skuamöz hücreli karsinom Akciğer skuamöz hücreli karsinom	1 (%5,4) 1 (%5,4)
Ruksolitinib altında CMV dışı enfeksiyon (bakteriyel, fungal)	Yok Var	7 (%36,8) 12 (%63,2)
Ruksolitinib altında sitopeni	Yok Var	9 (%47,3) 10 (%52,7)
Ruksolitinib altında takip süresi (Ort±SS)	22.6±19.9 ay	
Ruksolitinib kullanım süresi (Ort±SS)	19.8±19.6 ay	
Ruksolitinib kesilmesi	Yok Var Eksitus	9 (%47,3) 5 (%26,35) 5 (%26,35)
Eksitus Oranı	Yok Var	11 (%57,9) 8 (%42,1)



Şekil 1. Steroid refrakter kronik GVHH olgularımızda ruksolitinib yanıt oranları. Tüm yanıt oranı %79'dur (n=19).

Tablo 3. Ruksolitinib altında Tam Yanıt Elde Edilen Olguların Özellikleri

	Yaş/C	Tanı	Nakil Tar.	Verici tipi	HR	Kronik GVHH tutulum/şiddeti	Ruks. BT	Ruks. KS	Eksitus/neden
1	52/K	Post PV MF	Ocak 2020	MUD	Flu/Bu (İYHR)	Cilt, göz/orta	Mart 2020	12	AML dönüşüm, Covid-19 pnömoni
2	32/K	AML	Nisan 2020	Haplo	TBF (MA)	Cilt, KC/orta	Aralık 2020	24	Yok
3	62/K	PHL	Şubat 2022	MUD	Thiotepa/Bu (İYHR)	KC/ağır	Aralık 2022	2	Yok

Açıklama: PHL: plazma hücreli lösemi, MUD: HLA tam uyumlu akraba dışı, Haplo: haploidentik (loşmi uyumlu akraba), HR: hazırlama rejimi, BT: başlangıç tarihi, KS: kullanım süresi (ay)

Tablo 2. Olguların Eksitus Nedenleri

Tanı	Eksitus Nedenleri
KLL	Klebsiella pnömonisi
AML	İfİ, progresif kronik GVHH (akciğer)
KMML	PCP
KML Blastik Faz	Akciğer skuamöz hücreli karsinom, bronkopnömoni
MDS	Progresif kronik GVHH (karaciğer)
Hodgkin Lenfoma	Progresif kronik GVHH (akciğer), septisemi
Post PV MF	AML dönüşüm, Covid-19 pnömoni
MDS/MPN	Bronkopnömoni, progresif kronik GVHH (akciğer)

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-28

Referans Numarası: 130

GİS GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI' NI TETİKLEYEN PATOJEN TESPİTİ MÜMKÜN MÜDÜR?

Bülent Karakaya¹, Hülya Yılmaz¹, Gül Yavuz Ermiş¹, Hakan Akbulut¹, Merve Aydoğan¹, Muhammed Yılmaz², Güldane Cengiz Seval¹, Selami Koçak Toprak¹, Pervin Topçuoğlu¹, Meral Bektaş¹, Meltem Kurt Yüksel¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, hematolojik kanserler için tedavinin temelini teşkil etmektedir. Enfeksiyon ve graft versus host hastalığı (GvHH) nakil sonrası kötü sonuçların başlıca nedeni olmaya devam etmektedir. Barsak mikrobiyotası her ikisine de duyarlılığı etkileyebilir.

Amaç: De novo akut GvHH gelişiminde bakteriyel ya da viral enterit/kolit yapan mikroorganizmaların tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Diyare nedeniyle başvuran ve akut GvHH tanısı alan Allojenik Hematopoietik kök hücre nakli hastalarının gaita kültürleri ve gastroenterit panelleri hastane bilgi yönetimi sistemi Avicenna' dan retrospektif olarak taranarak değerlendirildi.

Hastalar ve Nakil özellikleri: Haziran 2019 ile Kasım 2022 arasında ardışık nakil yapılan ve aGvHH tanısı konulan 41 hasta çalışmamıza dahil edildi. Tüm hasta özellikleri Tablo 1' de özetlenmiştir.

Bulgular: Nakil sonrası diyare gelişen hastaların Gastroenterit paneli (PCR), gaita kültür sonuçları, tespit edilen kan dolaşımı enfeksiyonu, plazmada ve barsak dokusunda sitomegalovirus (CMV) varlığı sonuçlarımız tablo 2' de özetlenmiştir. Gaita kültürlerinde en sık izole edilen mikrobiyal etken Enterococcus faecium idi (%33,3). Gastroenterit paneli 17 (%41) hastada çalışılmıştı, 4 hastada E Coli ve Nörovirus etkenleri saptandı. Plazmada % 37,5 (15/40) oranında saptanan CMV reaktivasyonu, barsak dokusunda 1 hastada (1/27, %3,7) gösterilebildi.

Sonuç: Enterokoklar, sağlıklı insan barsağının mikrobiyotasında düşük yoğunlukta bulunan gram-pozitif, fakültatif, anaerobik bakterilerdir. Bununla birlikte, barsaktaki bazı enterokok türleri (Enterococcus faecalis ve E. faecium), allojenik hematopoietik kök hücre nakli geçiren hastalarda sıklıkla hayatı tehdit eden kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan fırsatçı patojenlerdir. Çalışmamızda aGvHH gelişen hastaların gaita kültürlerinde en sık izole edilen mikrobiyal etken Enterococcus Faecium idi. Allojenik hematopoietik hücre transplantasyonu geçiren hastalarda akut GvHH' nin patogenezinde enterokokların sorumlu olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Enfeksiyonlar inflamasyon ve sitokin salınımı yoluyla GvHH riskini artırır. Bu bağlamda nakilde kullanılan hazırlık rejimlerinin barsakta oluşturduğu sitotoksik etki, GvHH profilaksi rejimi, immun disregülasyon, HLA uyumsuzluğu, nakilde antimikrobiyal profilaksi kullanımı gibi birçok faktörün aGvHH için risk oluşturduğu ortamda barsak mikrobiyotasının korunması nakil sonuçlarını olumlu yönde etkileyecektir.

Anahtar kelimeler: GvHH, Allojenik Hematopoietik Kök Hücre Nakli, Enterococcus

Kaynaklar

- Garrett, WS. Enterococcus in Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2020 Mar 12;382(11):1064-1066.
- Stein-Thoeringer, CK, et al. Lactose drives Enterococcus expansion to promote graft-versus-host disease. Science 2019;366:1143-9.

Tablo 2. Bulgular

Bulgular			
GİS aGvHH Evre (n, %)		Gastroenterit Paneli (PCR) (n, %)	
1	9 (22)	E.Coli	2/17 (11,7)
2	17 (41,5)	Nörovirus II	2/17 (11,7)
3	6 (14,6)	Toplam	4/17 (23,5)
4	9 (22)		
aGvHH tedavi sayısı (n, %)		Gaita kültürü (n, %)	
1	3 (7,3)	Enterokok (Enterococcus faecium)	13/39 (33,3)
2	16 (39)	Diğerleri (Koagulaz(-) Stafilokok)	1/39 (2,5)
3	12 (29,3)	Toplam	14/39 (35,8)
4	6 (14,6)		
5	2 (4,9)		
6	1 (2,4)		
CMV Reaktivasyonu (plazma) (var, %)	15/40 (37,5)	VRE (var, %)	3/39 (7,7)
CMV Doku Tanısı (var, %)	1/27 (3,7)		
Kısıtlamalar:			
aGvHH: Akut Graft Versus Host Hastalığı, CMV: Sitomegalovirus, VRE: Vankomisin dirençli E. Coli			

Tablo 1. Hastalar ve Nakil Özellikleri

Hastalar ve Nakil Özellikleri			
Yaş (Medyan)	45	HLA Uyumu (n, %)	
		Haploidentik Nakil/Akraba Dışı Verici	30 (73,2)
		Akraba Verici	11 (26,8)
Cinsiyet (n, %)		Hazırlık Rejimi (n, %)	
Erkek	21 (51,2)	İndirgenmiş Yoğunluklu Myeloablatif	15 (36,6)
Kadın	20 (48,8)		26 (63,4)
Tanı (n, %)		Profilaksi Rejimi (n, %)	
Akut Myeloid Lösemi/MDS	19 (46,3)	CsA, MMF	1 (2,4)
Akut Lenfoblastik Lösemi	12 (29,3)	CsA, MMF, Post Cy	5 (12,2)
Non Hodgkin Lenfoma	4 (9,8)	CsA, MMF, ATG	5 (12,2)
Kemik iliği Yetmezliği Sendromları	2 (4,9)	CsA, Mtx	9 (22)
Atipik KML/KMML	2 (4,9)	CsA, Mtx, ATG	12 (29,3)
Langerhans Hücreli Histiositoz	1 (2,4)	Tac, MMF	1 (2,4)
İmmün Yetmezlik	1 (2,4)	Tac, MMF, Post Cy	6 (14,6)
		Tac, MMF, ATG	2 (4,9)
Kısıtlamalar:			
CsA: Siklosporin, MMF: Mikofenolat Mofetil, Post Cy: Nakil sonrası Siklofosfamid kullanımı, ATG: Anti Timosit Globulin, Mtx: Metotrekstat, Tac: Takrolimus			

■ Pediatrik Konular

SS-29

Referans Numarası: 36

BİRİNCİ TAM REMİSYONDA HKHN UYGULANAN AML' Lİ ÇOCUKLARDA DÜŞÜK DOZ SIKLOFOSFAMİD YERİNE FLUDARABİN KULLANIMININ ETKİLERİ

Vedat Uygun¹, Seda Öztürkmen², Hayriye Daloğlu³, Koray Yalçın⁴, Safiye Suna Çelen⁴, Volkan Hazar⁵, Gülsün Karasu⁵, Akif Yeşilipek²

¹İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medicalpark Antalya Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya

²Medicalpark Antalya Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya

³Antalya Bilim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Medicalpark Antalya Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Antalya

⁴Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medicalpark Göztepe Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

⁵Medicalpark Göztepe Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, İstanbul

AML'li çocuklarda standart bir hazırlık rejiminde busulfan (BU) bazlı miyeloablatif hazırlık rejimi önerilmekle beraber kombine edilecek siklofosfamid (CY) ve fludarabin (FLU) gibi ek ilaçlar konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Birinci tam remisyonadaki (CR1) AML'li çocuklarda, tam uyumlu kardeş donörlerden HKHN uygulamalarında BUCY120 ve BU-FLU sonuçlarını karşılaştırdık. Hastaların hazırlık rejiminde BU ile kombinasyon halinde 15 hastaya CY 120 mg/kg ve 12 hastaya FLU 150 mg/m² uygulandı. BUFLU ile tedavi edilen hastalarda, BUCY120 ile tedavi edilenlerden daha az relaps gelişti. Ayrıca, bu hastalarda trombosit engrammanı BUCY120 uygulanan hastalardan daha erken oldu. Her iki gruptaki komplikasyon sıklığı benzerdi. Gruplar arasında sağkalım analizinde anlamlı bir fark yoktu. BUFLU ile hazırlık rejimi, CR1'deki AML'li çocuklarda BUCY120'yle karşılaştırıldığında daha düşük toksisite ve relaps sıklığına sahiptir.

Anahtar kelimeler: Çocuklar, AML, Hazırlık rejimi, Fludarabin, Siklofosfamid

Kaynaklar

- Hasle H. A critical review of which children with acute myeloid leukaemia need stem cell procedures. Br J Haematol. 2014 Jul;166(1):23-33.
- Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. JAMA. 2009 Jun 10;301(22):2349-61.
- Gupta V, Lazarus HM, Keating A. Myeloablative conditioning regimens for AML allografts: 30 years later. Bone Marrow Transplant. 2003 Nov;32(10):969-78.

Tablo 1. Hasta ve HKHN özellikleri

Özellik	BuCy120 n 15	BuFlu n 12	p
HKHN'de yaş, yıl, medyan (aralık)	12.4 (3.6-17.3)	12.4 (3.0-16.9)	0.96
Cinsiyet			0.93
Kız	9	7	
Erkek	6	5	
Sitogenetik			
Normal	10	7	
11q23	0	2	
inv16	2	0	
FLT3-ITD	0	1	
Diğer	3	2	
Risk grubu			0.09
Orta	11	5	
Yüksek	4	7	
Kök hücre kaynağı			0.65
Periferik	5	5	
CD34 (x10 ⁶ /kg) (medyan, aralık)	6.9 (5.9-12.9)	7.5 (7.0-12.7)	0.25
Kemik iliği	10	7	
CD34 (x106/kg) (medyan, aralık)	6.5 (2.9-14.3)	10.7 (5.0-18.0)	0.18
GVHH profilaksisi			0.75
KNH+MTX	12	9	
KNİ	3	3	
Engrafman (medyan gün, aralık)			
Nötrofil	13 (10-18)	12 (11-16)	0.61
Trombosit	14 (9-36)	11 (8-17)	0.03
Komplikasyon			
CMV viremisi	2	3	
VOH	0	1	
Engrafman sendromu	0	1	
aGVHH (Derece II)	3	2	
kgVHH	2 (1 hafif, 1 ağır)	4 (2 hafif, 1 orta, 1 ağır)	
Relaps	7 (%47)	1 (%8)	0.03
Ölüm	8 (%53)	3 (%25)	0.13
Progresyon	4	1	
İnfeksiyon	2	1	
GVHH	1	0	
VOH	0	1	
Bilinmeyen	1	0	
İzlem (ay, medyan, aralık)	24 (5-126)	56 (1-91)	0.92

Pediatric Konular

SS-30 Referans Numarası: 82

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GEÇ DÖNEM ENDOKRİN KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dilek Gürlek Gökçebay, İkbal Ok Bozkaya, Özlem Arman Bilir, Mehtap Kanbur, Dilek Kaçar, Namık Yaşar Özbek

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Pediatrik Kit Ünitesi

Giriş: Endokrin organlar yüksek doz kemoterapinin etkilerine daha duyarlıdır. Kök hücre nakli (KHN) sonrasında sıklıkla görülen yan etkiler arasında tiroid fonksiyon bozuklukları, gonadal yetmezlik ve büyüme gelişme geriliği yer almaktadır. Bu çalışmada KHN alıcılarında uzun dönem endokrin yan etkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Merkezimizde 2010-2014 yılları arasında KHN yapılan hastaların endokrinolojik bulguları güncel verileri ile karşılaştırılarak analiz edildi.

Bulgular: Bu dönemde KHN yapılmış olan 100 hastadan yaşayan ve verilerine ulaşılabilen 75'inin (E/K: 45/30) analizi yapıldı. Ortalama KHN yaşı 9,1±4,7 yıldır. Hastaların %44'üne malignite, %47'sine malignite dışı hastalık ve %9'una immün yetmezlik nedeniyle KHN yapılmıştı. Çalışma anında ortalama yaş 18,8±3,9, takip süresi 9,7±1,2 yıl idi. 4 hastaya otolog, diğerlerine allojenik KHN yapılmıştı. KHN öncesi ve sonrası vücut kitle indeksleri arasında fark saptanmazken, son kontrolde tiroid fonksiyonlarında KHN'den 1 yıl sonrasına göre belirgin değişiklik görülmedi (p>0,05). Son kontrolde boy kısalığı 23 hastada (%30,6), malnütrisyon 17 hastada (%18,6) saptandı ve KHN'den 1 yıl sonrası değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. KHN'den 1 yıl sonrası ile karşılaştırıldığında son kontrolde vitamin D düzeyleri arasında fark saptanmazken, kemik mineral dansitesinde (KMD) belirgin azalma görüldü (p=0,01). Hipogonadizm saptanan toplam 5 hasta mevcuttu. Malign ve malign olmayan hasta grupları arasında tiroid, gonadal fonksiyonlar ve büyüme gelişme açısından fark saptanmazken vitamin D düzeyi malignite nedeniyle KHN yapılan hasta grubunda daha düşük saptandı (22,6±13,1 vs. 18,5±8,2, p=0,004). Ayrıca KHN yaşı ≥10 olanlarla boy kısalığı, malnütrisyon, KMD ve vitamin D düşüklüğünün daha fazla olduğu görüldü.

Tartışma: KHN sonrası hastalarımızı 3,5 yıl izlediğimiz bir önceki çalışmamızda endokrin komplikasyonlardan kızlarda en sık hipogonadizm olduğunu ve büyüme gelişme geriliği, KMD azalması, hipotiroidizmin bunu izlediğini saptamıştık. Sonuç olarak, KHN den ortalama 10 yıl geçtikten sonra bile endokrin etkilenmenin devam ettiği ve en çok kemik metabolizmasının ve gonadal fonksiyonların bu durumdan etkilendiğini saptadık. KHN yapılan çocukların düzenli aralıklarla uzun dönem endokrinolojik izlemi gereklidir.

Anahtar kelimeler: Kök hücre nakli, pediatrik, endokrin

Kaynaklar

- 1-Gokcebay, Dilek Gurlek, Azik, Fatih, Bayram, Cengiz, et al. Evaluation of endocrine and metabolic dysfunctions after hematopoietic stem cell transplantation in children: a study from Turkey. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, vol. 30, no. 6, 2017, pp. 683-691.
- 2-de Kloet LC, Bense JE, van der Stoep MYEC, et al. Late endocrine effects after hematopoietic stem cell transplantation in children with nonmalignant diseases. Bone Marrow Transplant. 2022 Oct;57(10):1564-1572.

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-31 Referans Numarası: 22

AKRABA DIŞI HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARIN UZUN DÖNEM TAKİBİ VE KLİNİK SEYİRİ, TEK MERKEZ DENEYİMİ

Elif Aksoy¹, İpek Yönel Hindilerden², Fehmi Hindilerden¹, Yeliz Öğret³, Atahan Çağatay⁴, Sevgi Kalayoğlu Beşşik², Deniz Sargın², Fatma Oğuz³, Meliha Nalçacı²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Hastanesi Suam Hematoloji Kliniği

²Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

³Istanbul Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı

⁴Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

Amaç: Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN), hayatı tehdit eden birçok hematolojik hastalık için küratif tedavi yöntemidir. Günümüzde en ideal verici HLA tam uyumlu verici olmasına rağmen olguların sadece 1/3'ünde HLA tam uyumlu kardeş verici bulunabilmektedir. Son yıllarda akraba dışı vericilerden yapılan AHKHN de artış göstermiştir. Bu çalışmada Nisan 2003 ile Mart 2020 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Erişkin Kemik İliği Nakli Ünitesi'nde akraba dışı vericiden AHKHN yapılan olgularda demografik özellikler, ATG kullanımı, hazırlama rejimi (HR), HLA uyumu, CMV enfeksiyonu, invaziv fungal enfeksiyon (İFİ), akut ve kronik Graft versus host hastalık (GVHH) gelişimi taranmış; genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve Graft versus host hastalısız sağkalım (GFS) üzerine etkili faktörler araştırılmıştır.

Bulgular: Ortalama takip süresi 31.9±41.8 ay olan olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Olgularda yüzüncü gün mortalite oranı %13.8'dir. Çalışmamızda kronik GVHH görülme sıklığında ATG alan ve almayan grup arasında bir fark yokken (p=0.47); ATG alan grupta ağır kronik GVHH sıklığı düşük saptanmıştır (p=0.006). Nakil hazırlığı myeloablative (MA) HR yapılan grupta, indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimi (İYHR) grubuna göre mortalite artmıştır (p=0,02). Akut GVHH sıklığı; MA HR ile nakil yapılan grupta, İYHR uygulanan gruba göre (%87,8, %59,4; p=0.009), kadın verici olan grupta (p=0.027), miyeloid malignitelerde diğer hastalıklar ile karşılaştırıldığında yüksektir (p=0.011). Alıcı-verici arasında ABO minör uyumsuzluk olan grupta akut GVHH sıklığı düşüktür (p=0.048)

Çalışmamızda akut ve kronik GVHH olan grupta CMV enfeksiyon sayısı olmayan gruba göre yüksek saptanmıştır (p=0.03, p=0.001). Kronik GVHH varlığında CMV enfeksiyonu ve viremi oranı artmıştır (p=0.0001). CMV enfeksiyonu ortaya çıkış zamanı kronik GVHH olan grupta uzun bulunmuştur (sırasıyla 66.1±94.1, 32.2±14,6 gün; p=0.042). Kronik GVHH olan grupta İFİ sıklığı, olmayan gruba göre yüksektir (sırasıyla %83,3, %51,4; p=0.007). Kronik GVHH skorlamasında ise ağır kronik GVHH'nda İFİ sıklığı yüksek saptanmıştır (p=0.027). İFİ olan grupta olmayan gruba göre CMV hastalığı oranı yüksek (sırasıyla %32,6, 0; p=0.007) ve CMV ortaya çıkma zamanı daha kısa bulunmuştur (sırasıyla 38.1±20,6, 87,3±132,1 gün; p=0.033). KMV enfeksiyonu olmayan grupta yüzüncü gün mortalite oranı, olan gruba göre yüksek saptanmıştır (sırasıyla %33,3, %8,0; p=0.013).

HCT-Cl<4 grubunda, HCT-Cl≥4 olan gruba karşılaştırıldığında OS (sırasıyla ortalama 76.98±13,84 ay, 18.7±6,5 ay; p=0.013) ve GFS (sırasıyla ortalama 1882.8±448.9 gün, 65.3±21.7 gün; p=0.049) uzun bulunmuştur.

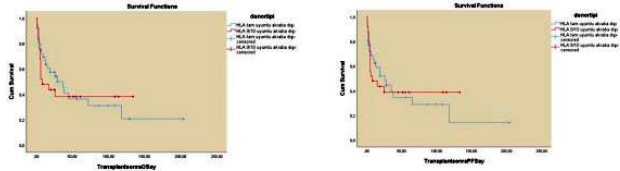
GFS; MA HR grupta İYHR grubuna göre (sırasıyla ortalama 1019.8±437,5 gün, 1846.2±447,6 gün; p=0.01) ve CMV enfeksiyonu olan grupta CMV enfeksiyonu olmayan gruba göre kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 950.5±402,9 gün, 2350.5±474.9 gün; p=0.009). Akut GVHH olan olgularda OS, olmayan olgulara göre kısa saptanmıştır (sırasıyla ortalama 35.6±8,8 ay, 104.1±20,9 ay; p=0.017). Kronik GVHH varlığında yüzüncü gün mortalite oranı, olmayan gruba göre belirgin düşüktür (sırasıyla %3,3, %22,9; p=0.023).

Tartışma: Günümüzde, akraba dışı vericiden yapılan nakil, HLA tam uyumlu verici yokluğunda güvenle uygulanmaktadır. Moleküler HLA tiplendirmesindeki ve destek tedavilerindeki gelişmeler sonucunda sonuçlar, HLA tam uyumlu kardeşten yapılan nakillerle benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda nakil sonrasında CMV enfeksiyonu, İFİ, akut ve kronik GVHH'nın AHKHN yapılan olgularda klinik seyir ve yaşam üzerine önemli etkileri olduğu ortaya çıkarılmıştır. Çalışmamızın gücü, rölatif uzun takip süresinin olması ve merkezimizde akraba dışı vericilerden nakil yapılan olgularda gerçek yaşam verisini sunmasıdır. Akraba dışı vericiden nakil olan olgularda akut ve kronik GVHH insidansı yanında klinik seyir üzerine etkisini araştırması ve GFS üzerine etkili faktörleri araştırması açısından da önemlidir.

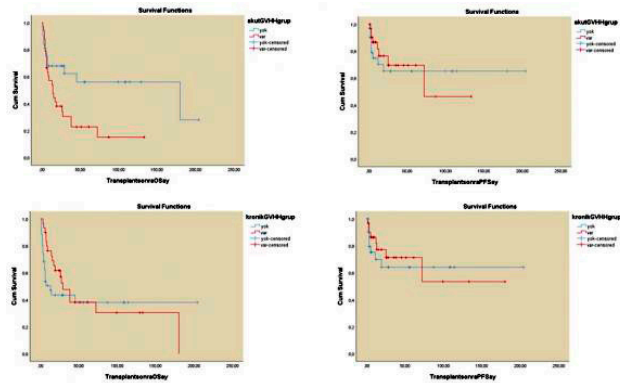
Anahtar kelimeler: kemik iliği nakli, Graft versus host hastalığı, HLA

Kaynaklar

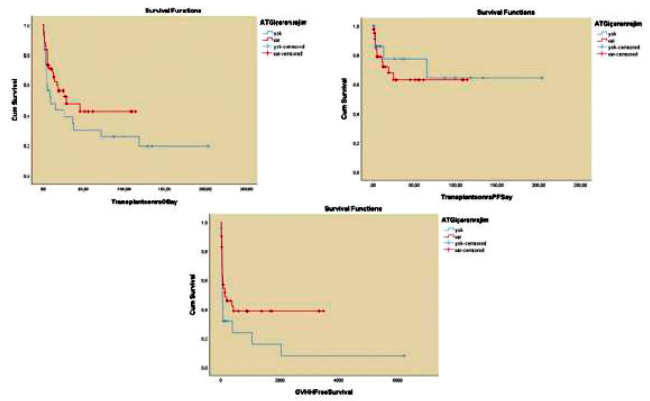
1. Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). N Engl J Med. 1975 Apr 17;292(16):832-43.
2. Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, Hassebroek A, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. Blood. 2016 Jan 14;127(2):260-7.
3. Vermeris MR, Lee SJ, Ahn KW, Wang HL, et al. HLA Mismatch Is Associated with Worse Outcomes after Unrelated Donor Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Cell Transplantation: An Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Oct;21(10):1783-9.
4. Marks DI, Wang T, Pérez WS, Antin JH et al. The outcome of full-intensity and reduced-intensity conditioned sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. Blood. 2010 Jul 22;116(3):366-74.
5. Yang F, Lu D, Hu Y, Huang X et al. Risk Factors for Graft-Versus-Host Disease After Transplantation of Hematopoietic Stem Cells from Unrelated Donors in the China Marrow Donor Program. Ann Transplant. 2017 Jun 27;22:384-401.
6. Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, Teixeira AL, Pinho Vaz C et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Dec;20(12):1958-67.



Şekil 2. HLA 10/10 ve 9/10 olan gruplarda OS ve PFS yaşam eğrileri HLA 10/10 ve 9/10 olan gruplarda OS ve PFS benzer bulunmuştur.



Şekil 1. Akut ve Kronik GVHH varlığında OS ve PFS yaşam eğrileri. Akut GVHH olan olgularda OS daha kısa iken kronik GVHH olgularda benzerdir. PFS akut ve kronik GVHH olgularda benzerdir.



Şekil 3. ATG verilen ve verilmeyen olguların OS, PFS ve GFS yaşam eğrileri ATG profaksi alan (n=42) ve almayan (n=23) AHKHN olgular arasında OS, PFS ve GFS benzer bulunmuştur

Tablo 1. Olgulara İlişkin Klinik Özellikleri (n=65)	
	(n=65) (Ort±SS) n=65 (%)
Hasta Yaşı	36.2±10.9
Verici Yaşı	33.1±10.49
Nakil yaşı	33.4±11.09
Nakil sonrası OS (ay)Kaplan Meier Ort (%95 CI)	72.71±12.98 %95 CI 22.73-42.39
Nakil sonrası PFS (ay) Kaplan Meier Ort (%95 CI)	66.44±13.41 %95 CI:18.23-38.28
Takip süresi (ay)	31.90±41.82
HCT-CI	1.47±1.50
Nötrofil engraftmanı (gün)	17.63±4.57
Trombosit engraftmanı (gün)	16.66±6.82
Hasta Cinsiyet: Kadın / Erkek	25 (%38.4) / 40 (%61.6)
Verici Cinsiyet: Kadın / Erkek	25 (%38.4) / 40 (%61.6)
Kök hücre kaynak: Kİ / Periferik Kan	6 (%9.2) / 59 (%90.8)
HR: MA / İYHR	48 (%73.8) / 17(%26.2)
ATG İçeren Rejim: Yok / Var	23 (%35.3) / 42 (%64.7)
GVHH Profilaksi :Siklosporin+MTX /Siklosporin+MTX+ATG-F / Siklosporin / Takrolimus+ MTX+ATG-F	24 (%37.0) / 39 (%60) / 1 (%1.5) / 1 (%1.5)
Hastalık Tipi:Miyeloid Malignite / Lenfoid Malignite / Benign Hastalık	40 (%61.5) / 19 (%29.2) / 6 (%9.3)
CMV Enfeksiyonu: Yok / Var	15 (%23) / 50 (%77)
Akut GVHH: Yok / Var	32 (%49.2) / 33 (%50.8)
Akut GVHH Grade: Yok/ Grade I/ Grade II-IV	32(%49.2) / 19 (%29.2) / 14 (%21.6)
Kronik GVHH :Yok /Var	35 (%53.8)/ 30(%46.2)
Kronik GVHH Skor: Yok/ Hafif/Orta /Ağır	35(%53.8) / 4 (%6.1) / 9 (13.8) / 17 (%26.3)

Tablo 2. Akut GVHH gelişen ve gelişmeyen olguların klinik karşılaştırılması				
	Klinik Özellik	Yok (n=32) (%)	Var (n=33) (%)	P değeri
Hasta Cinsiyet	Kadın / Erkek	12 (%37.5) / 20 (%62.5)	13 (%39.3) / 20 (%60.7)	0.875
Verici Cinsiyet	Kadın / Erkek	8 (%25.8) / 23 (%74.2)	17 (%53.1) / 15 (%46.9)	0.027*
Hastalık Tipi	Miyeloid Malignite / Lenfoid Malignite / Benign Hastalık	15 (%46.8) / 11 (%34.3) / 6 (%18.9)	25 (%75.8) / 8 (%24.2) / 0 (%0.0)	0.011*
ABO Uyumu	Tam uyumlu / Minör uyumsuz / Major uyumsuz / İki yönlü uyumsuz	2 (%6.2) / 17 (%53.1) / 9 (%38.2) / 4 (%12.5)	10 (%30.3) / 9 (%27.8) / 9 (%27.8) / 5 (%14.1)	0.048*
HR	MA / İYHR	19 (%59.4) / 13 (%40.6)	29 (%87.8) / 4 (%12.2)	0.009
HLA Uyumu	Tam Uyumlu / HLA 9/10 Uyumlu	23 (%71.8) / 9 (%28.2)	17 (%51.5) / 16 (%48.5)	0.092
GVHH Profilaksi	Siklosporin+MTX / Siklosporin+MTX+ATG-F / Siklosporin / Takrolimus+ MTX+ATG-F	8 (%25.8) / 23 (%74.2) / 0 (%0.0)	15 (%45.4) / 16 (%48.4) / 1 (%3.1) / 1 (%3.1)	0.192
ATG İçeren Rejim	Yok / Var	8 (%25.0) / 24 (%75.0)	15 (%45.4) / 18 (%54.6)	0.085
CMV enfeksiyonu	Yok / Var	12 (%40.0) / 20 (%60.0)	3 (%9.1) / 30 (%90.9)	0.007*
İfİ	Yok / Var	16 (%50.0) / 16 (%50.0)	6 (%18.2) / 27 (%81.8)	0.007*
Ölüm	Yaşiyor / Ex	19 (%59.4) / 13 (%40.6)	8 (%24.2) / 25 (%75.8)	0.004*
Kronik GVHH	Yok / Var	23 (%71.9) / 9 (%28.1)	12 (%36.4) / 21 (%63.6)	0.004*
Kronik GVHH Skor	Hafif / Orta / Ağır	1 (%11.2) / 4 (%44.4) / 4 (%44.4)	3 (%14.3) / 5 (%23.8) / 13 (%61.9)	0.527

Tablo 3. HLA 10/10 ve 9/10 uyumlu grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması				
	Klinik Değişken	10/10 n=40 (%)	9/10 n=25 (%)	p değeri
Hasta Cinsiyet	Kadın / Erkek	14 (%36.6) / 26 (63.4)	11 (%44.0) / 14 (%56.0)	0.684
Verici Cinsiyet	Kadın / Erkek	16 (%40.0) / 24 (%60.0)	9 (%36.0) / 16 (%64.0)	0.946
HR	MA / İYHR	28 (%70.0) / 12 (%30.0)	28 (%70.0) / 12 (%30.0)	0.372
ATG İçeren Rejim	Yok / Var	13 (%32.5) / 27 (%67.5)	10 (%40.0) / 15 (%60.0)	0.538
Hastalık Tipi	Miyeloid Malignite / Lenfoid Malignite / Benign Hastalık	20 (%50.0) / 16 (%40.0) / 4 (%10.0)	20 (%80.0) / 3 (%12.0) / 2 (%8.0)	0.061
CMV Enfeksiyonu	Yok / Var	9 (%22.5) / 31 (%77.5)	6 (%24.0) / 19 (%76.0)	0.889
İfİ	Yok / Var	13 (%32.5) / 27 (%67.5)	9 (%36.0) / 16 (%64.0)	0.634
Akut GVHH	Yok / Var	23 (%57.5) / 17 (%42.5)	9 (%36.0) / 16 (%64.0)	0.092
Akut GVHH Grade	Grade I / Grade II-IV	10 (%58.8) / 7 (%41.2)	9 (%56.2) / 7 (%43.8)	0.653
Kronik GVHH	Yok / Var	24 (%60.0) / 16 (%40.0)	11 (%44.0) / 14 (%56.0)	0.288
Kronik GVHH Skor	Hafif / Orta / Ağır	1 (%6.3) / 5 (31.2) / 10 (%62.5)	3 (%12.4) / 4 (%28.6) / 7 (%50.0)	0.561
Ölüm	Yaşiyor / Ex	17 (%42.5) / 23 (%57.5)	10 (%40.0) / 15 (%60.0)	0.987
Ölüm nedeni	Relaps / Transplant ilişkili	6 (%26.1) / 17 (%73.9)	3 (%25.0) / 12 (%75.0)	0.803
Yüzüncü gün mortalite	Yok / Var	33 (%82.5) / 7 (%17.5)	23 (%92.0) / 2 (%8.0)	0.325

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-32

Referans Numarası: 128

DİYABETES MELLİTUS'UN HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONUNA ETKİSİ

Serhat Çelik^{1,3}, Zeynep Tuğba Güven^{2,3}, Muzaffer Keklik², Ali Ünal³, Leylagül Kaynar^{4,3}¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kırıkkale²Adana Şehir Hastanesi, Hematoloji Kliniği³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri⁴Medipol Mega Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş: Mobilizasyon ile hematopoetik kök hücreler (HKH), kemik iliği (Kİ) nden periferik kan (PK) a çıkar ve aferez ile toplanır. Yaş, altta yatan hematolojik hastalık, kullanılan kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT), Kİ infiltrasyonu gibi sebepler mobilizasyon yetersizliği (MY) 'ne ya da zayıf mobilizasyon (ZM)' a neden olabilmektedir. Diyabetes mellitus (DM)' un HKH nişinin derin bir şekilde yeniden şekillenmesine neden olarak HKH' lerin bozulmuş salınımına neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle DM de mobilizasyon yetersizliğinde bir risk faktörü göz önünde bulundurulabilir.

Amacımız DM' nin HKH mobilizasyonuna etkisini incelemek ve DM sürecinde gelişen komplikasyonlar ve kullanılan ilaçlar ile mobilizasyon yetersizliği arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Erciyes Üniversitesi Kemik İliği Nakli Ünitesi' nde 2011-2021 yılları arasında kök hücre mobilizasyonu amacıyla aferez yapılan 218 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 109' u DM tanısına sahipken 109' u değildir. Mobilizasyon yetmezliği için tek ve çok değişkenli analizler binary logistik regresyon modeli ile yapıldı. MY en az 2×10^6 CD34+ hücre/kg' a ulaşamama olarak tanımlandı (1).

Bulgular: DM grubundaki hastaların 17 (%15,6)' sinde mobilizasyon yetmezliği gelişirken DM olmayan grupta 7 (%6,4) hastada gelişti (p=0.3) (Şekil 1). Mobilizasyon yetersizliği olanlarda ortalama HbA1c değeri $6,79 \pm 0,88$ iken olmayanlarda $6,63 \pm 1,50$ idi (p=0.5). Glikoz seviyeleri ise mobilizasyon yetersizliği olanlarda $135,5 \pm 65,89$ mg/dl iken olmayanlarda $113,52 \pm 57,69$ mg/dl' dir (p=0.08). Mobilizasyon yetersizliği olanlarda HbA1c düzeyleri üç gruba ayrılığında < 5 olan 1 (%3,6) hasta, $5.1-8$ arasında olan 16 (%15,4) hasta ve > 8 olan 2 (%8) hasta mevcuttur (p=0.19). MMY' nin değerlendirildiği çok değişkenli regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı tek farklılık sulfonilüre grubunda gözlemlendi (p=0.02) (Şekil-2). Sulfonilüre kullananlarda mobilizasyon yetersizliği bu ilacı kullanmayanlara göre 4,017 kat daha fazla gözlemlendi (OR:4.02, %95CI: 1.24-13.04).

Tartışma: Mobilizasyon yetersizliği birincil hastalıklara göre farklılık göstermekle birlikte %30' a kadar gözlenebilmektedir (lenfomalarda %20-30, miyelomda %5-10) (2). Çalışmamızda ise bu oran %11 idi. Retrospektif bir çalışmada DM' ye sahip hastalarda 2 kat artmış mobilizasyon yetersizliği gözlemlenmiştir (3). Çalışmamızda da mobilizasyon yetersizliği DM' li hastalarda diyabeti olmayanlara göre 2 kattan daha fazla gözlemlendi (p=0.03). Aferez uygulanan hastalarda, ortalama glukoz seviyeleri, ZM' lere daha yüksek olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ancak mobilizasyon yetersizliği olanların glukoz seviyeleri daha yüksekti (136 ya karşı 116, p=0.08). Bir prospektif çalışmada, DM olmayanlarda HKH miktarı DM olanlara göre daha fazlaydı (4). Çalışmamızda HKH sayıları açısından iki grupta farklılık gözlenmedi.

G-CSF ile mobilizasyonda DPP-4 ekspresyonunun uyarılması, diyabetik olmayan hastalara kıyasla diyabetik hastalarda azaldığı gösterilmiştir, bu durumun uyumsuz bir DPP-4 düzenlemesinin insanlarda da mobilopati ile uyumlu olabileceği öne sürülmektedir (5). Çalışmamızda DPP-4 inhibitörleri ile mobilopati arasında ilişki gözlenmedi tek anlamlı farklılık sulfonilüreler ile ilgili bulundu.

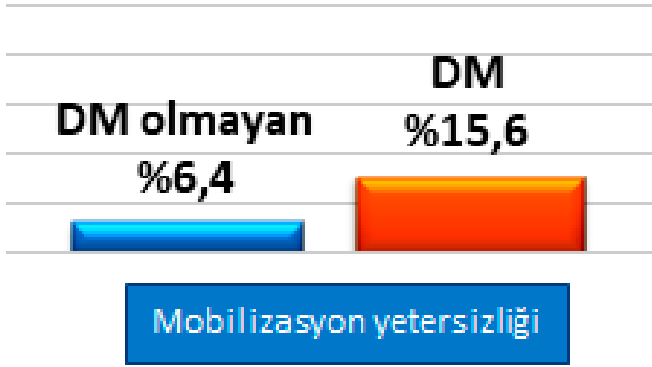
DM komplikasyonları içerisinde nöropati ile mobilizasyon yetersizliği arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Ağrısız duyuşal nöropatinin diyabetik Kİ' de meydana geldiği ve G-CSF' ye yanıt olarak kök hücre mobilizasyonunu sınırladığı gösterildi (6). Ancak çalışmamızda nöropati de dahil tüm mikrovasküler komplikasyonlar ile mobilizasyon yetersizliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç: DM' li hastalarda mobilizasyon yetersizliğinin daha fazla olduğunu gözlemledik. DM' ye bağlı kök hücre mobilopatisi için risk faktörlerinin belirlenmesi çok önemlidir. Çalışmamızda DM' li hastalarda sulfonilüre kullanımında mobilizasyon yetersizliği dört kat daha fazla gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: diyabetes mellitus, mobilizasyon, sulfonilüre

Kaynaklar

1. Tricot G, Cottler-Fox M, Calandra G. Safety and efficacy assessment of plerixafor in patients with multiple myeloma proven or predicted to be poor mobilizers, including assessment of tumor cell mobilization. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45(1):63-8.
2. Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(9):1045-56.
3. Piccirillo N, Vacca M, Lanti A, Ipsevich F, Maresca M, Fiorelli E, et al. Poor mobilizer: a retrospective study on proven and predicted incidence according to GITMO criteria. *Transfusion and Apheresis Science*. 2012;47(2):217-21.
4. Hazra S, Jarajapu Y, Stepps V, Caballero S, Thinschmidt J, Sautina L, et al. Long-term type 1 diabetes influences haematopoietic stem cells by reducing vascular repair potential and increasing inflammatory monocyte generation in a murine model. *Diabetologia*. 2013;56:644-53.
5. Fadini GP, Albiero M, Seeger F, Poncina N, Menegazzo L, Angelini A, et al. Stem cell compartmentalization in diabetes and high cardiovascular risk reveals the role of DPP-4 in diabetic stem cell mobilopathy. *Basic research in cardiology*. 2013;108:1-12.
6. Dang Z, et al. Sensory neuropathy hampers nociception-mediated bone marrow stem cell release in mice and patients with diabetes. *Diabetologia* 2015;58:2653-62.



DM olan ve olmayanlarda mobilizasyon yetersizliği oranları

Mobilizasyon yetersizliğine etki eden faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi

|Kullanılan İlaçların, Mobilizasyon Yetersizliğine Etkisinin İncelenmesi

Referans kategorisi= Mobilizasyon yetersizliği olma durumu	B	S.E.	Wald	R	OR	95% C.I. for EXP(B)	
						Alt	Üst
insulin(Var)	-.226	,535	,178	,673	,798	,279	2,277
metformin(Var)	-.018	,693	,001	,980	,982	,253	3,822
glipizil(Var)	-.457	,801	,325	,569	,633	,132	3,047
sulfonilurea(Var)	1,390	,601	5,358	,021*	4,017	1,237	13,036
iazalodindion(Var)	-19,570	17974,843	,000	,999	,000	0,000	
akarboz(Var)	-19,536	28420,722	,000	,999	,000	0,000	
glifozinler(Var)	,084	1,129	,006	,941	1,087	,119	9,936
diüretikler(Var)	-.300	,616	,237	,626	,741	,222	2,477
diüretikler(Var)	,235	,629	,140	,709	1,265	,368	4,342
diüretikler(Var)	-19,525	40192,970	,000	1,000	,000	0,000	
statin(Var)	,156	,789	,039	,843	1,169	,249	5,487
acet. arb(Var)	-.230	,576	,159	,690	,795	,257	2,459
diğerleri(Var)	-.397	,645	,378	,538	,672	,190	2,382

■ Kök Hücre Mobilizasyonu, Toplanması ve Mühendisliği

SS-33

Referans Numarası: 126

İLK SIRA MOBİLİZASYON BAŞARISIZLIĞINDA DÜŞÜK DOZ ETOPOSİD VE GCSF İLE KÖK HÜCRE TOPLANMASI

Selin Merih Uurlu¹, Uğur Şahin¹, Ayla Gökmen², Kerem Ozan Özkumur¹, Şahika Şen¹, Özlem Sarı Köktaş¹, Önder Arslan³, Muhit Özcan³

¹Medicana International Ankara Hastanesi

²Medicana International Bursa Hastanesi

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Giriş: Ototolog kök hücre nakli öncesi mobilizasyon rejimi standart olmayıp her merkez kendi tecrübelerine dayanarak strateji geliştirmektedir. Özellikle ileri yaş grubunda öncesinde aldığı tedaviler ve komorbiditelerle birlikte hastaya toksik olmayacak etkin kök hücre mobilizasyonu hedeflenmektedir. Ancak bazı hasta gruplarında kök hücre mobilize edilememekte ve böylelikle tedavide önemli yer tutan otolog kök hücre nakli şansını yitirmektedir. Biz de kliniğimizde kök hücre mobilizasyonu başarısızlığı olan ve mobilizasyon başarısızlığı açısından yüksek risk grubunda olan hastalarda düşük doz etoposid (200-300 mg/m²) ve Granülosit stimüle edici faktör (G-CSF) mobilizasyon rejimi sonuçlarımızı paylaşmayı amaçladık.

Hastalar ve Metod: Merkezimizde Multipl myelom ve Diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı ile takipli toplam 18 hastaya otolog periferik kök hücre nakli (OPKHN) öncesi düşük doz (200-300 mg/m²/gün) D1-D4 etoposid ve 10 mcg/kg/gün G-CSF (D5-Kök hücre toplanana kadar) kemomobilizasyon protokolü verilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, öncesinde kaç sıra tedavi aldığı, otolog kök hücre nakli yapıp yapılmadığı, lenalidomide tedavisi alıp almadığı, ek olarak pleriksafor kullanılıp kullanılmadığı, aferez sayısı, toplam CD34+ hücre miktarı, toplam yatış süresi, yatış sırasında gelişen komplikasyonlar, OPKHN sonrası nötrofil ve trombosit engraftman süresi ve 100 günlük sağkalımları incelendi.

Bulgular: Ortanca yaşı 67 (53-75) olan hastaların %87,5'i iki sıra ve üzeri tedavi almış, Multipl Myelom hastalarının %66,7'sine daha önce OPKHN yapılmış, %72,2'si daha önce lenalidomid kullanmıştır. Hasta kohortu otolog kök hücre mobilizasyon başarısızlığı açısından yüksek riske sahiptir. Etoposid+G-CSF ile çevre kan sayımında yeterli CD34 (>10) sayımı elde edilemeyen ve ek pleriksafor ihtiyacı olan gruba, ek pleriksafor gerektirmeyen hasta grubu karşılaştırıldığında; ek pleriksafor gerektiren grubun hastane yatış süresinin daha uzun olduğu (ortalama 23 gün;p=0,008), hepsinde febril nötropenik atak geliştiği, otolog kök hücre nakli sonrası trombosit engraftmanının daha uzun sürdüğü (ortalama 13 gün;p=0,019), toplanan kök hücre miktarının diğer gruba göre daha düşük (ortalama 5,05; p=0,024) olduğu saptanmıştır. Buna rağmen yeterli kök hücre toplanabilmiş ve viyabiliteleri, nötrofil engraftmanları ve 100 günlük toplam sağkalımları arasında iki grup arasında herhangi bir fark saptanmadığı gösterilmiştir. Ve febril nötropenik atak gelişen hastalar geniş spektrumlu antibiyoterapi ile kontrol altına alınmış, bir hastada gelişen supraventriküler taşikardi dışında ek komplikasyon gelişmemiştir.

Anahtar kelimeler: Düşük doz Etoposid, Kök hücre mobilizasyonu, Başarısız mobilizasyon

Tablo 1. Ek pleriksafor ihtiyacı olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.

	Ek pleriksafor Uygulanmayan		Ek Pleriksafor Uygulanan		P değeri
Ortalama(min-maks) Total CD34,x10 ⁶	12,09(8,2-27,5)		5,05(3-16,5)		0,024
CD34 1.gün	68		42		0,01
Aferez No	1	9	1	5	
	2	0	2	3	
	3	9	3	1	
FEN atak	%55,6		%100		
Tedavi Sıra No	1	%11,1	1	%14,3	
	2	%77,8	2	%57,1	
	3	%11,1	3	%28,6	
Öncesinde OKİT yapılan	0	%88,9	0	%44,4	
	1	%11,1	1	%55,6	
Nötrofil engraftmanı ortalama(min-maks)	11(10-17)		12(10-15)		0,211
Trombosit engraftmanı,ortalama(min-maks)	11(8-16)		13(11-17)		0,019
Yatış süresi,ortalama	17(14-22)		23(18-31)		0,008
Viyabilite	97		96,5		0,238
Trombosit sayısı(Mobilizasyon öncesi) ortalama	220		122		0,233

Tablo 1: Alfa 1 AT uygulanan hastaların Klinik Özellikleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Tanı	AML-M5	PNH	JMML	DOCK8 mutasyonu
Transplant yaşı	16 ay	14 yıl 11 ay	3 yıl 5 ay	24 ay
Donör	MUD- 10/10	MUD- 10/10	MUD- 10/10	MUD- 10/10
KH kaynağı	PBSC	PBSC	PBSC	PBSC
Hazırlama rejimi	Myeloablatif	Myeloablatif	Myeloablatif	Myeloablatif
GVHD profilaksisi	CsA+MTX	CsA+MTX	CsA+Prednizolon	CSA + MMF
GVHD de Tutulan Sistemler	Cilt evre III GIS evre IV	Cilt evre II GIS evre IV Karaciğer evre III	Cilt IV GIS IV	GIS IV
Total GVHD evresi	Grade 3	Grade 4	Grade 4	Grade 3
Birinci basamak tedavi	Metilprednizolon	Metilprednizolon	Metilprednizolon	Metilprednizolon
İkinci basamak tedaviler	Takrolimus	Ruksolitinib Mezenkimal KH Takrolimus	Ruksolitinib Mezenkimal KH Takrolimus	Ruksolitinib Mezenkimal K Takrolimus
Alfa1 Antitripsin dozu/doz aralığı	60 mg/kg-72 saatte bir	60 mg/kg-72 saatte bir	60 mg/kg-72 saatte bir	60 mg/kg-72 saatte bir
Alfa1 Antitripsin başlama zamanı (posttransplant)	+8. ay	+40.gün	+35.gün	+50.gün
Uygulanan toplam doz	8 doz	8 doz	8 doz	4 doz
Alfa1 Antitripsin ilişkili yan etki	Gözlenmedi.	Gözlenmedi.	Gözlenmedi.	Gözlenmedi.
Yanıt	Tam yanıt	Tam yanıt	Parşiyel yanıt	Tam yanıt

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

SS-34 Referans Numarası: 101

STEROİDE DİRENÇLİ AKUT GASTROİNTESTİNAL GRAFT VS HOST HASTALIĞINDA ALFA1 ANTİTRİPSİN TEDAVİSİ- PEDIATRİ DENEYİMİ

Gülçihan Özek, Erol Salcan, Serap Aksoylar, Savaş Kansoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kök Hücre Nakil Merkezi

Giriş: Akut graft versus host hastalığı (GVHH) allojenik hematopoetik kök hücre naklinde (aHKHN) sık görülen ve ölümcül olabilen enflamatuvar bir reaksiyondur. aHKHN'nin en ciddi komplikasyonu olan GVHH'nin erken tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi nakil başarısını belirleyen önemli faktörlerden biridir. İlk tedavi seçeneği sistemik steroidlerdir, ancak steroid tedavisine yanıt yaklaşık %50 civarındadır. Steroide dirençli olgularda 2. Basamak tedavi olarak mezankimal kök hücre, Ruksolitinib, fotoferez uygulamaları gibi alternatif tedaviler mevcuttur. Alfa-1 antitripsin; dolaşımda bulunan bir proteaz inhibitörüdür, tedavi amaçlı kullanıldığında proinflatuar sitokinleri baskılayarak etki eder. Özellikle akut gastrointestinal (GIS) GVHH'nda etkinliğini gösteren erişkin çalışmaları mevcuttur.

Amaç-Yöntem: Ege Üniversitesi Pediatrik Kök Hücre Nakil Merkezi'nde steroid dirençli akut GIS GVHH nedeniyle Alfa-1 Antitripsin tedavisi uygulanan 4 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışmada hastaların klinik gidişi, Alfa1 Antitripsin uygulaması, kombine edilen tedaviler ile ilgili bilgiler Tablo 1 de özetlenmiştir.

Sonuç: Steroid dirençli akut GVHD gelişmiş 4 olguda da olup alternatif tedavilere ihtiyaç duyulmuştur. Ağır farmakoterapi alan olgularda diğer ikinci basamak tedavilere görece düşük yan etki profiline sahip olması beklenen Alfa1 Antitripsin ve Mezenkimal kök hücre dikkati çekmektedir. Alfa1 Antitripsin tedavisini , GVHH'nda diğer tedavi yöntemleri ile beraber kombine kullanılabilecek güvenli bir ajan olarak değerlendirmekteyiz

Anahtar kelimeler: pediatri, graft versus host, alfa1 antitripsin