



Türk Hematoloji Derneği

59. Yılı

www.thd.org.tr

# 18

## ULUSAL KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU ve HÜCRESEL TEDAVİLER KONGRESİ

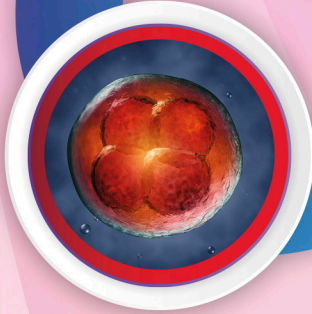
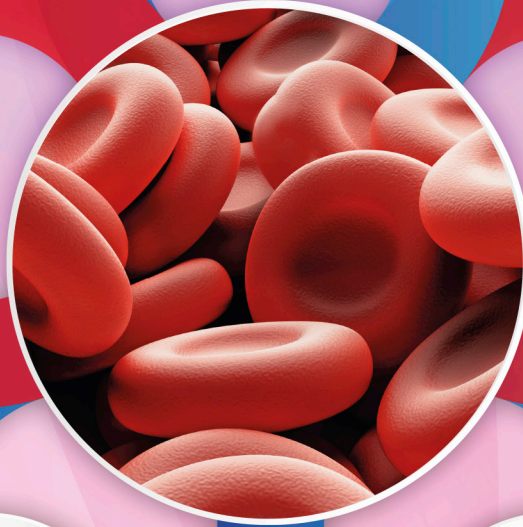
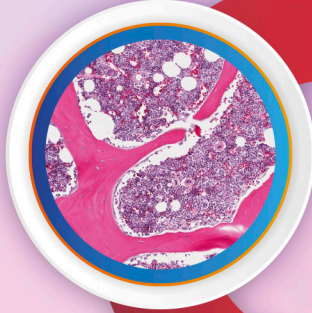
EHA-Balkan Hematology Day 2026

18 Nisan 2026

16 - 18 Nisan

2026

Xanadu Otel | ANTALYA



www.thdkitht2026.org



# Türk Hematoloji Derneği

[www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)

## BİLİMSEL SEKRETERYA

### Türk Hematoloji Derneği İktisadi İşletmesi

Adres: Turan Güneş Bulv. İlbahar Mah. Fahreddin Paşa Sokağı (eski 613. Sok.) No: 8

Çankaya – ANKARA

Tel: +90 312 490 98 97

Faks: +90 312 490 98 68

E-posta: [thdofis@thd.org.tr](mailto:thdofis@thd.org.tr)

Web: [www.thd.org.tr](http://www.thd.org.tr)

### Türk Hematoloji Derneği Merkez İletişim Bilgileri

Mall of İstanbul Rezidans Ziya Gökalp Mahallesi Süleyman Demirel Bulvarı 7 A Blok No: 26

34306 Başakşehir, İSTANBUL

Tel: +90 212 603 66 55

Faks: +90 212 603 66 35



## KONGRE SEKRETERYASI

### Serenas Uluslararası Turizm Kongre Organizasyon A.Ş.

Hilal Mahallesi, Cezayir Caddesi No:13 06550 Yıldız, Çankaya / Ankara

Tel: 0 (312) 440 50 11

Faks: 0 (312) 441 45 62

E-posta: [info@thdkitht2026.org](mailto:info@thdkitht2026.org)

Web: [www.serenas.com.tr](http://www.serenas.com.tr)

# İÇİNDEKİLER

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU .....	IV
KONGRE DÜZENLEME KURULU .....	IV
ÖNSÖZ.....	V
BİLİMSEL PROGRAM.....	VI
KURS PROGRAMI .....	XI
SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI.....	XIII
KONUŞMA METİNLERİ.....	1
SÖZEL BİLDİRİLER .....	48
POSTER BİLDİRİLER.....	80
YAZAR DİZİNİ .....	110

## KURULLAR

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ YÖNETİM KURULU	
BAŞKAN	Özgür Mehtap
II. BAŞKAN	Ayşegül Ünüvar
GENEL SEKRETER	Elif Birtaş Ateşoğlu
ARAŞTIRMA SEKRETERİ	Ahmet Emre Eşkazan
SAYMAN	Oral Nevruz
ÜYE	İnci Alacacıoğlu
ÜYE	Volkan Karakuş

KONGRE DÜZENLEME KURULU	
KONGRE BAŞKANI	Özgür Mehtap
KONGRE SEKRETERLERİ	Ayşegül Ünüvar Elif Birtaş Ateşoğlu Oral Nevruz

## ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

18. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücresele Tedaviler Kongresi bu sene 16-18 Nisan 2026 tarihleri arasında Xanadu Otel, Antalya'da düzenlenecektir.

Kongremiz, ülkemizde kendi alanında düzenli olarak gerçekleştirilen en büyük organizasyon olmanın yanında yurt dışındaki benzerleri arasında da en önemli birkaç toplantıdan biridir. Bu sene de kongre boyunca kök hücre nakli ve hücresele tedaviler konusunda ulusal ve uluslararası düzeyde son bir yıl içinde meydana gelen gelişmeler, güncel tartışmalar ve yenilikler ele alınacaktır.

Kongremizde birbirinden değerli konuşmacı ve oturum başkanları ile bilimsel programda transplantasyonu ayrıntılı olarak inceleyecek ve güncel gelişmelerle birlikte sorunlarımızı paylaşacak ve çözüm yolları arayacağız.

Bir takım çalışması olan kök hücre transplantasyonu sürecinin en önemli bileşenlerinden değerli hemşirelerimizi, kalite ve veri yöneticilerimizi de unutmuyoruz. Bu bağlamda kongre kapsamında 18 Nisan 2026 tarihinde hibrit olarak "10. Terapotik Aferez Kullanıcı ve Koordinatör Eğitim Programı" ve "18. Kemik İliği Transplantasyonu Hemşireliği Eğitim Programı" düzenleyeceğiz.

Kongremizde buluşmak üzere sağlıklı günler diler, kongre organizasyon komitesi adına en iyi dileklerimi sunarım.

**Prof. Dr. Özgür Mehtap**

*Türk Hematoloji Derneği Başkanı*

## BİLİMSEL PROGRAM

16 NİSAN 2026, PERŞEMBE

SAAT	A SALONU	B SALONU
08:45-09:00	<b>AÇILIŞ</b>	<b>AÇILIŞ</b>
09:00-10:30	<b>AKUT LÖSEMİ OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Ahmet Muzaffer Demir, Atila Tanyeli, Gülsan Sucak</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- AML R/R Hastalıkta Nakil Öncesi Optimal Kurtarma: Kime, Hangi Rejim?: <b>İpek Yönel Hindilerden</b></li><li>- Güncel Tedaviler Çağında ALL'de Nakil Endikasyonları: <b>Şahika Zeynep Akı</b></li><li>- Akut Lösemide Nakil Sonrası İdame: Kime, Ne Zaman, Ne Kadar?: <b>Hakkı Onur Kırkızzlar</b></li></ul>	<b>İMMÜN YETERSİZLİKLERDE KİT OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Sema Anak, Gülyüz Öztürk, Bülent Antmen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Endikasyonlar: <b>Arzu Akçay</b></li><li>- Donör Seçimi ve Hazırlama Rejimleri: <b>Suar Çakı Kılıç</b></li><li>- Transplantasyon Sonrası İmmün Yapılanma, Komplikasyonlar ve Yönetimi: <b>Gülsün Karasu</b></li></ul>
10:30-11:00	<b>KAHVE ARASI</b>	
11:00-12:30	<b>DART (DONÖR ARAŞTIRMALARI TAKIMI) OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Elif İnce, Koray Yalçın</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- HLA Uyumunda 9/10, 10/10 Yeterli mi?: <b>Klara Dalva</b></li><li>- İkinci Nakilde Donör Değiştirelim mi?: <b>Mutlu Arat</b></li><li>- Hassas Donörlere Nasıl Yaklaşmalıyız?: <b>Gülcihan Özek</b></li></ul>	
12:30-13:30	<b>ÖĞLE YEMEĞİ</b>	
13:30-14:30	<b>VOD OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Gülsüm Özet, Erdal Kurtoğlu, Güray Saydam</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Nasıl Engellerim?: <b>Aynur Uğur Bilgin</b></li><li>- Nasıl Tanı Koyarım?: <b>Engin Kelkitli</b></li><li>- Nasıl Tedavi Ederim?: <b>Ali Uğur Ural</b></li></ul>	<b>ENGRAFMAN YETMEZLİĞİ OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Orhan Ayyıldız, Burak Deveci</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Nasıl Engellerim?: <b>Tuğrul Elverdi</b></li><li>- Nasıl Tanı Koyarım?: <b>Elifcan Aladağ Karakulak</b></li><li>- Nasıl Tedavi Ederim?: <b>Rafet Eren</b></li></ul>
14:30-14:45	<b>KAHVE ARASI</b>	
14:45-15:30	<b>ABDİ İBRAHİM UYDU SEMPOZYUMU</b> <b>Multipl Miyelomda IMiD'lerin Gücü: Reliv ile Yeniden Başlasın</b> Oturum Başkanı: <b>Seçkin Çağırğan</b> Konuşmacı: <b>Pelin Aytan</b> 	
15:30-15:45	<b>KAHVE ARASI</b>	

## BİLİMSEL PROGRAM

16 NİSAN 2026, PERŞEMBE

SAAT	A SALONU	B SALONU
15:45-17:15	<b>GVHD OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Teoman Soysal, Muhlis Cem Ar, Mustafa Çetin</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Akut GvHH'da Profilaksi Yöntemlerinde Ne Gibi Değişiklikler Bizi Bekliyor?: <b>Muzaffer Keklik</b></li><li>- İmmünespresif Tedavi Ne Zaman Kesilmeli?: Farklı Değişkenler Farklı Zamanlama mı Demek?: <b>Selim Sayın</b></li><li>- GIS GVHD: Nasıl Tedavi Edelim?: <b>İrfan Yavaşoğlu</b></li><li>- Akciğer GVHD: Nasıl Tedavi Edelim?: <b>Zeynep Arzu Yeğin</b></li></ul>	<b>HAZIRLAMA REJİMLERİ VE DLİ OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Haluk Demiroğlu, Nilgün Sayınalp, Arzu Akyay</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Günümüzde Hazırlama Rejimleri: Kime? Neden?: <b>Ümit Yavuz Malkan</b></li><li>- Donör Lenfosit İnfüzyonu: Kime, Ne Zaman?: <b>Ahmet İfran</b></li><li>- Hangi Hastaya TBI İçeren Hazırlama Rejimi Kullanılmalı?: <b>Ümit Barbaros Üre</b></li></ul>
17:15-17:30	<b>KAHVE ARASI</b>	
17:30-19:00	<b>EDİNSEL APLASTİK ANEMİ OTURUMU: PEDIATRİ VE ERİŞKİN GÖZÜYLE FARKLAR, YAKLAŞIMLAR</b> Oturum Başkanları: <b>Mehmet Ertem, Mustafa Çetiner, Şebnem Yılmaz</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Aplastik Anemi: Eltrombopag Nakil Kararını Değiştirdi mi?: Pediatri: <b>Dilber Talia İleri</b></li><li>- Erişkin: <b>Seval Akpınar</b></li><li>- Aplastik Anemi: Erişkin Hastada Allojenik Kök Hücre Nakli: Donör Seçimi, Rejimler ve Sonuçları: <b>Orhan Kemal Yücel</b></li><li>- Aplastik Anemi: Pediatrik Hastada Allojenik Kök Hücre Nakli: Donör Seçimi, Rejimler ve Sonuçları: <b>Emine Zengin</b></li></ul>	<b>ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE KARAR OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Simten Dağdaş, Özlen Balta</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hematopoietik Kök Hücre Naklinde Yapay Zekâ: Klinik Karar Destek Aracı mı, Hangi Durumlarda Kullanılabilir?: <b>Müzeyyen Aslaner Ak</b></li><li>- Haploidentik Nakil Kararı Alırken Donör-Spesifik HLA Antikorları (DSA): Nedir ve Neden Önemlidir?: <b>Esra Terzi Demirsoy</b></li><li>- Allojenik Kök Hücre Nakli Kararında Demir Yükü: Göz Ardı Edilen Bir Risk Faktörü mü?: <b>Fatma Burcu Belen Apak</b></li></ul>
20:30-22:00	<b>META-ANALİZDE YAPAY ZEKA KULLANILABİLİR Mİ? YENİ DONÖR PROJESİ İLE SİMULASYON ÇALIŞMASI:</b> Oturum Başkanları: <b>Can Boğa</b> Panelistler: <b>Nazlı Totik, Aslı Boz</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Erişkin Orak Hücre Hastalığında Haploidentik / Uyumlu Akraba Dışı Donör Tercih: <b>Meryem Şener</b></li><li>- Pediatrik Ve Erişkin Donörlerin Hematopoietik Kök Hücre Bağışı Güvenlik Konuları Yönünden Karşılaştırılması: <b>Merve Yahşi</b></li></ul>	


## BİLİMSEL PROGRAM

17 NİSAN 2026, CUMA  
7TH JOINT EHA-BALKAN HEMATOLOGY DAY

TIME	HALL A
08:00-09:00	<b>FRESENIUS SATELLITE SYMPOSIUM</b> Oturum Başkanı: <b>Pervin Topçuoğlu, Mehmet Akif Yeşilipek</b> Speakers: <b>Nicholas Kroger, Christina Peters</b> 
09:00-09:15	<b>COFFEE BREAK</b>
09:15-09:30	<b>OPENING REMARKS</b> Speakers: <b>Özgür Mehtap, Daniel Coriu, Margarita Guenova</b>
09:30-09:50	<b>SESSION 1: Bridging The Gap: CAR-T Cell Therapy Accessibility Across The Balkans</b> Oturum Başkanı: <b>Özgür Mehtap, Margarita Guenova</b> Speaker: <b>Jürgen Kuball</b>
09:50-10:30	<b>SESSION 2: Regional Round Table: CAR-T Therapy Access in The Balkans</b> Oturum Başkanı: <b>Daniel Coriu, Muhlis Cem Ar</b> Speakers: <b>Jürgen Kuball, Siret Ratip, Arben Ivanaj, Barbara Dreta</b>
10:30-10:45	<b>COFFEE BREAK</b>
10:45-12:00	<b>SESSION 3: CAR-T Cell Therapy in Lymphoma</b> Oturum Başkanları: <b>Sotirios G. Papageorgiou</b> Speakers: <b>Barbara Dreta, Ifigeneia Tzannou, Ercüment Ovalı, Diana Preda</b>
12:00-12:45	<b>SANOFI SATELLITE SYMPOSIUM</b> <b>Advancing GVHD Management with REZUROCK</b> Oturum Başkanı: <b>Ali İrfan Emre Tekgündüz</b> Konuşmacı: <b>Olaf Penack</b> 
12:45-13:30	<b>LUNCH</b>
13:30-14:15	<b>SESSION 4: Debate: CAR-T Cell Therapy in Multiple Myeloma: CAR-T Cell Therapy vs Bispecifics</b> Oturum Başkanları: <b>Ömür Gökmen Sevindik, Ayşe Salihoğlu</b> Speaker: <b>Josip Batinić, Sorina Badelita</b>
14:15-15:30	<b>SESSION 5: CAR-T Cell Therapy in ALL (Pediatric)</b> Oturum Başkanları: <b>Jelena Lazic, Ayşegül Ünüvar</b> Speakers: <b>Franco Locatelli, Koray Yalçın, Anca Colita, Anna Komitopoulou</b>
15:30-15:45	<b>COFFEE BREAK</b>
15:45-16:30	<b>MILTENYI SATELLITE SYMPOSIUM</b> Oturum Başkanı: <b>Ercüment Ovalı</b> Konuşmacı: <b>Cristina Conforti Andreoni</b> 
16:30-17:45	<b>SESSION 6: Regional Perspectives and Future Directions in Balkan</b> Oturum Başkanları: <b>Ioannis Baltadakis, Elif Birtaş Ateşoğlu</b> Speaker: <b>Cansu Hemşinlioğlu, Ahmet Kürşad Güneş, Daniel Coriu, Jürgen Kuball</b>
17:45-18:00	<b>CLOSING REMARKS</b> Speakers: <b>Özgür Mehtap, Daniel Coriu, Margarita Guenova</b>
18:00-19:15	<b>KEMİK İLİĞİ NAKLINDE GÜNCEL DURUM, GEÇMİŞTE NASILDI, NE DURUMDAYIZ?</b> Panelistler: <b>Meltem Kurt Yüksel, Can Boğa, Ahmet Kürşad Güneş, Kağan Karakaya, Dilek Apak, Erkan Ölçücüoğlu, Helin Serda Özalp</b>

## BİLİMSEL PROGRAM

18 NİSAN 2026, CUMARTESİ

SAAT	A SALONU	B SALONI
08:00-09:30	<b>NAKİL İLE İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Ayşen Timurağaoğlu, Harika Okutan, Fahir Özkalemkaş</b> <ul style="list-style-type: none"><li>CMV Enfeksiyonunda Profilaksi ve Tedavisi: <b>Leylagül Kaynar</b></li><li>EBV Enfeksiyonunda Optimal Takip ve Tedavi: <b>Hüseyin Saffet Beköz</b></li><li>Fungal Enfeksiyon Profilaksi ve Tedavisi: <b>Nur Akad Soyer</b></li><li>Kök Hücre Nakli Sonrası Antibiyotik Profilaksisi; Florokinolon Direnci ve Febril Nötropeniye Yaklaşım?: <b>Rabin Saba</b></li></ul>	<b>DESTEK TEDAVİLER OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Ali Ünal, Mehmet Sönmez, Alphan Küpesiz</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Allojeneik Nakilde Transfüzyon: Kime, Nasıl, Ne Zaman?: <b>Handan Haydaroğlu Şahin</b></li><li>Nakil Hastalarında IVIG: Kime, Ne Zaman, Hangi Dozda?: <b>Nilgün Eroğlu</b></li><li>Nakil Hastalarında Beslenme Nasıl Olmalı?: <b>Refik Sezgin</b></li><li>Hematopeietik Kök Hücre Naklinde Aşılama: <b>Hande Berk Ca</b></li></ul>
09:30-10:00	<b>KAHVE ARASI</b>	
10:00-11:30	<b>OTOLOG NAKİL OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Burhan Ferhanoglu, Muhit Özcan, Güner Hayri Özsan</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Primer Refrakter DBBHL Hastam Var, Nasıl Tedavi Ederim?: <b>Erman Öztürk</b></li><li>Mantle Hücreli Lenfoma: Nakilsiz Tedavi Mümkün mü?: <b>Tayfur Toptaş</b></li><li>Yeni Tedaviler Çağında Mutlipl Myelomda Ototolog Kök Hücre Naklini Kime Uygulayalım, Kime Uygulamayalım?: <b>Ömür Gökmen Sevindik</b></li></ul>	<b>İMMUNOLOJİ OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Fahri Şahin, Hakan Özdoğu, Ferit Avcu,</b> <ul style="list-style-type: none"><li>GVHD'nin İmmünolojik Kodunu Çözmek: Doku Hasarının Öngörüsünde Yeni Nesil Biyobelirteçler ve İmmün İmza Yaklaşımları: <b>Alpay Yeşilaltay</b></li><li>Neden Transplantasyon Yapıyoruz? Yeniden İmmün Şekillenme, Transplantasyon İmmunolojisi: <b>Serhat Çelik</b></li><li>Kimerizm: Yöntem ve Ayrı Popülasyon: Ne Sıklıkta?: <b>Beyhan Durak Aras</b></li></ul>
11:30-11:45	<b>KAHVE ARASI</b>	
11:45-12:30	<b>AMGEN UYDU SEMPOZYUMU</b> <b>B-ALL Tedavisinde Değişen Paradigmalar: Blinatumomab İle Tedavi Yönetimi</b> Oturum Başkanı: <b>Zafer Gülbaş</b> Konuşmacılar: <b>Sinem Civriz Bozdağ</b>	
12:30-13:15	<b>ÖĞLE YEMEĞİ</b>	
13:15-14:45	<b>ZORLU NAKİLLER OTURUMU (ERİŞKİN)</b> Oturum Başkanları: <b>Osman İlhan, Mehmet Turgut, Emin Kaya</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Hodgkin Lenfoma: CPI Sonrası Allojeneik Nakil?Kime, Ne Zaman, Nasıl?: <b>Hasan Atilla Özkan</b></li><li>MDS'de Allojenik Nakil: Yaşlı, Komorbid ve Transfüzyon Bağımlı Hastada Risk Nasıl Değerlendirilir?: <b>Ant Uzun</b></li><li>JAK İnhibitörü Dirençli MPN Hastalarında Allojenik Kök Hücre Nakli Endikasyonları ve Nakil Öncesi Yaklaşımlar?: <b>Ali Hakan Kaya</b></li></ul>	<b>PEDİATRİK KİT ZOR VAKALAR OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Hale Ören, Adalet Meral Güneş, Volkan Hazar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Transplantasyon Sonrası Relaps ALL'de İkincil Transplantasyon: <b>Özlem Arman Bilir</b></li><li>Relaps Refrakter Lenfomalarda Allojenik Kemik İliği Nakilleri: <b>Ceyhan Bozkurt</b></li><li>Philadelphia Benzeri B hücreli ALL'de KİT ve İmmünoterapi: <b>Barış Malbora</b></li></ul>
14:45-15:00	<b>KAHVE ARASI</b>	

## BİLİMSEL PROGRAM

18 NİSAN 2026, CUMARTESİ

SAAT	A SALONU	B SALONI
15:00-16:30	<p><b>NELER ÖĞRENDİK? NAKİL USTALIK SINIFI TARTIŞIYOR</b></p> <p>Panelistler: <b>Mehmet Yılmaz, Vildan Özkocaman, Musa Karakükücü, Meltem Kurt Yüksel, Eren Gündüz</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 9/10 HLA Uyumlu Donör Seçimi: <b>Elçin Erdoğan Yücel</b></li><li>- Haploidentik Donör Seçimi: <b>Ajda Güneş</b></li><li>- TCI Düşük/Yüksek Kararı: <b>Taha Ulutan Kars</b></li><li>- MRD + AML Nakil mi Yapalım?: <b>Buğra Sağlam</b></li><li>- Pediatri Hazırlama Rejiminde En İyisi TBI mı?: <b>Alper Özcan</b></li><li>- GVHD Profilaksi Seçimi: <b>Merve Ecem Erdoğan Yön</b></li><li>- Akut GVHD Tedavi Seçimi: <b>Nurgül Özgür Yurttaş</b></li><li>- GVHD Tedavisine Yanıt Var mı?: <b>Asena Dikyar</b></li><li>- Erişkin Hemoglobinopatilerde Hasta Seçimi: <b>Osman Şahin</b></li><li>- Donör Seçiminde AI Kararı: <b>Bedrettin Orhan</b></li><li>- Transplantasyon Sonrası Demir Şelasyonu: <b>Tarık Onur Tiryaki</b></li><li>- Engraftman Yetmezliği Kararı: <b>Olgu Erkin Çınar</b></li></ul>	<p><b>KÖK HÜCRE NAKLİ VE HÜCRESEL TEDAVİLERDE KALİTE STANDARTLARI OTURMU</b></p> <p>Oturum Başkanları: <b>Hakan Göker, Serap Aksoylar, Mahmut Yeral, Erkan Ölçücüoğlu</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Yeni Yönetmeliğe Uyum Sürecinde Nakil Merkezlerinin Rolü: <b>Dilek Apak</b></li><li>- FACT-JACIE Kalite Standartlarına Genel Bakış: <b>İlknur Pamuk</b></li><li>- FACT- JACIE Süreç Yönetimi: Kolaylıklar, Güçlükler: <b>Songül Tepebaşı</b></li><li>- Denetçi Gözüyle Sık Karşılaşılan Sapmalar ve Çözüm Önerileri: <b>İlknur Pamuk, Songül Tepebaşı</b></li></ul>

## KURS PROGRAMI

### 18. KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU HEMŞİRELİĞİ EĞİTİM PROGRAMI

Saat	18 NİSAN 2026, CUMARTESİ
08:45 – 09:00	<b>AÇILIŞ</b> Seher Yaprak
09:00 – 10:30	<b>OTURUM 1: KÖK HÜCRE NAKLİNDE İNTERDİSİPLİNER YAKLAŞIMLAR</b> <i>Oturum Başkanları: Şerife Koçubaba</i> <ul style="list-style-type: none"><li>· Kök hücre nakli hemşireliğinde kanıt temelli tamamlayıcı bakım uygulamaları: <b>Esra Bayrak</b></li><li>· Transplantasyon Yolculuğunda Uzman Tedavisi; Klinik Nutrisyon: <b>Yasemin Öztürk</b></li><li>· Transplantasyon Yolculuğunda Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon: <b>Ceren Derya Gültekin</b></li></ul>
10:30 – 11:00	<b>ARA</b>
11:00 – 12:00	<b>OTURUM 2: AKUT LÖSEMİLER</b> <i>Oturum Başkanları: Fatma Tekin</i> <ul style="list-style-type: none"><li>· Akut Miyeloid Lösemi: <b>Sevgül Çil Kazan</b></li><li>· Akut Lenfoblastik Lösemi: <b>Nevin Çetin</b></li></ul>
12:00 – 12:30	<b>MUCOSAMIN UYDU SEMPOZYUMU</b> <i>Oturum Başkanı: Birsal Küçükersan</i> Oral Mukozit Önleme ve Tedavide MUCOSAMİN: <b>Yasin Karakuş</b> 
12:30 – 14:00	<b>ÖĞLE YEMEĞİ</b>
14:00 – 16:00	<b>OTURUM 3: KOMPLİKASYONDAN MÜDAHALEYE POSTTRANSPLANT HASTADA SEMPTOM TANILAMA VE HEMŞİRELİK KARAR SÜREÇLERİ</b> <i>Oturum Başkanları: Kader Çalışkan</i> <ul style="list-style-type: none"><li>· Kritik Hastada Laboratuvar Destekli Klinik Karar Verme ve Alarm Yönetimi: <b>Fatma Erdoğan</b></li><li>· Kritik Hasta Tanılama, Erken Uyarı Skorlarlama Sistemleri ve Hızlı Müdahale Algoritmaları: <b>Gökhan Sezgin</b></li><li>· Posttransplant Ağrının Multimodal Yönetimi: <b>Aylin Yüksel</b></li><li>· Transplantta Kardiyoprotektif Stratejiler ve Kardiyak Toksikite Yönetimi: <b>Nazlı Özsöz</b></li></ul>
16:00 – 16:15	<b>DEĞERLENDİRME VE KAPANIŞ</b>

## KURS PROGRAMI

### 10. TERAPÖTİK AFEREZ KULLANICI VE KOORDİNATÖR EĞİTİM PROGRAMI

Saat	18 NİSAN 2026, CUMARTESİ
09:00 – 09:15	<b>AÇILIŞ</b> <b>Özgür Mehtap, Mehmet Ferdi Nayır</b>
09:00 – 10:30	<b>OTURUM 1: KÖK HÜCRE OTURUMU</b> <i>Oturum Başkanları: Volkan Karakuş, Haydar Arıkan</i> <ul style="list-style-type: none"><li>· "Tedarikten Tedaviye Gizem": Kök Hücre: <b>Fatma Aksu</b></li><li>· Hareketlilik ve Uyanış: Kök Hücre Mobilizasyonu: <b>Tunahan Tan</b></li><li>· Kök Hücre Toplama Stratejileri - Teknik Yetkinlik: <b>Sema Aktaş</b></li><li>· Teknik Mutfak: Kök Hücre Naklinde Kan Bankacılığı: <b>Uğur Civan</b></li></ul>
10:30 – 10:45	<b>ARA</b>
10:45 – 12:00	<b>OTURUM 2: KÖK HÜCRE LABORATUVARI OTURUMU</b> <i>Oturum Başkanları: Elif Birtaş Ateşoğlu, Cem Perdeciler</i> <ul style="list-style-type: none"><li>· Kriyobiyolojinin Temelleri ve Fizyopatolojisi: <b>Yasin Köksal</b></li><li>· Hücrel Ürün İşleme, Dondurma Teknikleri ve Protokolizasyon-Örnek Olgu: <b>Fatih Kandemir</b></li><li>· Hücrel Ürün Biobankacılığı ve İnfüzyonu: <b>Serpil Baysal</b></li><li>· Oyunun Kuralları: Kök Hücrede Yenilenen Yasal Mevzuat, Etik ve Akreditasyon: <b>Münire Türkyılmaz</b></li></ul>
12:00 – 13:00	<b>ÖĞLE YEMEĞİ</b>
13:00 – 13:35	<b>OTURUM 3: HÜCRESEL TEDAVİ-AFEREZ OTURUMU</b> <i>Oturum Başkanları: İnci Alacacioğlu, Nebi Toksöz</i> <ul style="list-style-type: none"><li>· Özel Hasta Gruplarında Aferez: <b>Figen Ayduğan</b></li><li>· CAR-T Hücre Tedavisinde Aferez: <b>Sefa Onur Demir</b></li></ul>
13:35 – 13:45	<b>ARA</b>
13:45 – 14:45	<b>OTURUM 4: KOORDİNATÖR OTURUMU</b> <i>Oturum Başkanları: Oral Nevruz, Ali Gül</i> <ul style="list-style-type: none"><li>· Kök Hücre Laboratuvarı, Nakil Merkezi ve Aferez Merkezi Arasındaki Koordinasyon: <b>İlknur Aksoy</b></li><li>· Yurtiçi / Yurtdışı Gönüllü Verici Tarama Süreçleri (TÜRKÖK / TRİS / TRAN): <b>Nuray Gürsel Koç</b></li><li>· TDİS Yazılımı: <b>Ali Uçan</b></li><li>· "Amaç Sıfır Hata" (İnteraktif Bölüm): <b>Haydar Arıkan</b></li></ul>

## SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI

### 17 NİSAN 2026, CUMA

SAAT: 10:00-11:20	<b>SÖZLÜ SUNU OTURUMU - I / HAZIRLIK REJİMLERİ AFEREZ OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Fatih Demirkan, Ozan Salim</b> <b>B SALONU</b>	
<b>BAŞLIK</b>		<b>KONUŞMACI</b>
TRANSPLANT HAZIRLIK YOĞUNLUĞU SKORUNUN ALLOGENEİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ SONRASI SAĞKALIM PAREMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ		Mehmet Sezgin Pepeler
ERİŞKİN AML'DE ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE TREOSULFAN TEMELLİ HAZIRLAMA REJİMLERİ: ÇOK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM VERİLERİNİN ÖN ANALİZİ		Taha Kars Ulutan
ERİŞKİN ORAK HÜCRE HASTALIĞINDA HAPLOİDENTİK NAKİL: ATLG VE PTCY İÇEREN NMA REJİM İLE TEK MERKEZ DENEYİMİ (GÜNCELLEME)		Hakan Özdoğu
ORAK HÜCRE HASTALIĞINDA MİELOBLATİF HAZIRLIK REJİMİ İLE ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ		Şefika Akyol
ALLOGENEİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ HAZIRLAMA REJİMİNDE BUSULFAN BAZLI REJİMLERLE TREOSULFAN BAZLI REJİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI: TEK MERKEZ DENEYİMİ		Pelin Aytan
SAĞLIKLI DONÖRLERDE KÖK HÜCRE MOBİLİZASYON YETERSİZLİĞİ: KARŞILAŞTIRMALI ANALİZ		Cemre Gönenç Arslan
DARATUMAB İÇEREN TEDAVİ REJİMLERİNİN KÖK HÜCRE MOBİLİZASYONU ÜZERİNE ETKİSİ		Nazende Karaka
SAĞLIKLI VERİCİLERDE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE SAYISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER		Ebru Yılmaz
SAAT: 11:30-12:50	<b>SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI II - PEDIATRİ OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Şule Ünal Cangül, Tülin Tiraje Celkan</b> <b>B SALONU</b>	
<b>BAŞLIK</b>		<b>KONUŞMACI</b>
PEDIATRİK ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI PROFILAKSİSİNDE SIKLOSPORİN BAŞLANGIÇ DOZU VE IV-ORAL DÖNÜŞÜM KATSAYISI NE OLMALI?		Cem Çanakçı
PRİMER İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ		Nurgül Yönyül
İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ, 10 YILLIK DENEYİM		Funda Tayfun Küpesiz
KEMİK İLİĞİ NAKLİ YAPILAN HASTALARDA POSTERİOR REVERSİBLE ENSEFALOPATİ SENDROMU (PRES) GELİŞİMİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK SEYİR		Musa Karakükücü
ÇOCUKLARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİĞİ		Ebru Yılmaz
PRİMER İMMÜN YETMEZLİK TANILI ÇOCUKLARDA HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: 13 YILLIK TEK MERKEZ DENEYİMİ		Ebru Yılmaz
ÇOCUKLUK ÇAĞI HEMATOLOJİK MALİGNİTELERİNDE HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ ÖNCESİ TÜM EKZOM DİZİLEMENİN KLİNİK ÖNEMİ		Merve Kaymak
PEDIATRİK KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU SONRASI SAPTANAN ENDOKRİN SORUNLAR		Arzu Akyay
SAAT: 12:50-13:30	<b>ÖĞLE YEMEĞİ</b>	
SAAT: 13:30-14:50	<b>SÖZLÜ SUNU OTURUMU - III / OTOLOG OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>İnci Alacacioğlu, Burak Devenci</b> <b>B SALONU</b>	
<b>BAŞLIK</b>		<b>KONUŞMACI</b>
TEK GÜN VE BÖLÜNÜMÜŞ DOZ MELFALAN HAZIRLIK REJİMİNİN TOKSİSİTE PROFİLİ VE ENGRAFTMAN ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ		Ceren Güren
MULTİPLE MYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE DEPOLAMA STRATEJİLERİNİN KLİNİK VE EKONOMİK ANALİZİ: İKİNCİ NAKİL GEREKLİ Mİ, YOKSA KAYNAK İSRAFI MI?		Ali Ahadzade
OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ENGRAFTMAN SENDROMUNUN ÖNGÖRÜLMESİNDE EASIX SKORU		Abdülkadir Erçalışkan
MULTİPL MİYELOMDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ		Gülkan Özkan
TÜRKİYE'DE ERİŞKİN OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ GERÇEK YAŞAM VERİSİ		Mehmet Sezgin Pepeler
YAŞLI MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİNİN FAYDALARI		Celal Acar
OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ENGRAFTMAN SENDROMU: SIKLIK, RİSK FAKTÖRLERİ VE EASIX SKORUNUN PREDİKTİF ROLÜ		Tuğçe Şevval Yıldız
OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ UYGULANAN DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMADA MOLEKÜLER ALT TIPLERİN KLİNİK VE PROGNOSTİK AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI		Senem Maral
SAAT: 14:50-15:00	<b>KAHVE ARASI</b>	

## SÖZLÜ SUNU OTURUMLARI

### 17 NİSAN 2026, CUMA

BAŞLIK	KONUŞMACI
STERÖİD DİRENÇLİ GVHH TEDAVİSİNDE RUXOLİTİNİB: ÇOCUKLARDA FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER, KLİNİK YANIT VE GÜVENLİK PROFİLİ	Çiğdem Karakükcü
GRAFT-VERSUS-HOST HASTALIĞI PROFİLAKSİSİ İÇİN POST- SİKLOFOSFAMİD ALAN HASTALARDA SİKLOSPORİN POPÜLASYON FARMAKOKİNETİĞİ	Mehmet Dokumacı
POST-SİKLOFOSFAMİD TEMELLİ GVHH PROFİLAKSİSİNDE DÜŞÜK DOZ ANTI T LENFOSİT GLOBULİN MARUZİYETİNİN KLİNİK SONUÇLARA ETKİSİ	Mehmet Dokumacı
ALLOJENİK HEMAPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE POST TRANSPLANT SİKLOFOSFAMİD İLE HLA UYUM GEREKLİLİĞİ TARİH Mİ OLUYOR?	Derya Eroğlu
ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİNDE CD34+ VE CD3+ HÜCRE ORANLARININ GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI ÜZERİNE ETKİSİ – TEK MERKEZ VERİSİ	Guldana Zulfalyeva
KRONİK GVHH DA HİPOSPLENİZM TARAMASI: TEK MERKEZLİ ÇALIŞMA	Elif Pelin Yılmaz
KRONİK GVHH'DA RUKSOLİTİNİB KULLANIMI VE KLİNİK SONUÇLAR: RETROSPEKTİF TEK MERKEZ ÇALIŞMA	Recep Çeçen
KRONİK SKLEROTİK CİLT GVHD OLGULARINDA TEK MERKEZ DENEYİMİ	Fazıl Çağrı Hunutlu
<b>SAAT: 16:20-16:30</b>	<b>KAHVE ARASI</b>
<b>SAAT: 16:30-17:40</b>	<b>SÖZLÜ SUNU OTURUMU V – SAĞ KALIM VE PREKLİNİK KONULAR OTURUMU</b> Oturum Başkanları: <b>Ender Altıok, Songül Şerefhanoglu</b> <b>B SALONU</b>
BAŞLIK	KONUŞMACI
HEMATOLOJİK KÖK HÜCRE NAKİL YAPILAN KRİTİK DURUMDAKİ HASTALARDA BRONKOALVEOLAR LAVAJIN YAPILMASINA İLİŞKİN TEK MERKEZ DENEYİMİ	Ezel Elgün
HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI ENGRAFTMAN SÜRECİNDE YATAK BAŞI ULTRASONOGRAFİ İLE ÖLÇÜLEN VCIC DİNAMİKLERİ: PİLOT ÇALIŞMA	Eray Akay
ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU ALERJİK FENOTİPİ YENİDEN ŞEKİLLENDİRİYOR MU? DONÖR ATOPİSİ VE İMMÜN YENİDEN YAPILANMANIN ROLÜ	Ebru Yılmaz
MULTİPL MİYELOM HASTALARINDA KEMİK İLİĞİ MİKRO ÇEVRESİNDEKİ T LENFOSİTLER: TÜMÖRE YÖNELMİŞ CD8+ T LENFOSİTLERİN HÜCRESEL TEDAVİDEKİ ROLÜ?	Ali Ünal
ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ PLANLANAN HASTALARDA NAKİL GERÇEKLEŞEN VE GERÇEKLEŞMEYEN OLGULARIN SAĞKALIM KARŞILAŞTIRMASI	Hilal Ebru İşikan
SEKONDER AKUT MİYELOİD LÖSEMİDE ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONUÇLARI: TEK MERKEZ DENEYİMİ	Melis Bektaş
PRİMER MİYELOFİBROZİS HASTALARINDA ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU SONUÇLARI	Zehra Akşit Bozkına

# 18.

Ulusal  
Kemik İliği  
Transplantasyonu ve  
Hücreyel Tedaviler  
Kongresi

17 - 19 Nisan 2025, ANTALYA

■ **Konuşma Metinleri**

## GvHD Tedavisine Yanıt Var mı?

Dr. Asena DİKİYAR

Etilik Şehir Hastanesi, Ankara

**G**raft-versus-host hastalığı (GvHD); Allojeneik kök hücre nakli sonrası, donör lenfositlerinin alıcı antijenleri ile etkileşime geçtiği abartılı inflamatuvar yanıt olarak tanımlanabilir. İnsidansı çeşitli kaynaklarda %50 olarak belirtilmiştir. CIBMTR verilerine göre erişkin hastalarda allojeneik kök hücre nakli +100.günden sonra ölümlerin %9'unu oluşturmaktadır.

Klasik tanılamaya baktığımızda akut GvHD cilt, karaciğer ve gastrointestinal sistemde bulgularla izlenen bir tablo olup, klasik kronik GvHD de cilt, ağız, göz, özefagus, akciğer, kas-iskelet sistemi ve genital sistemi tutan bir antidedir. Bazı hastalar hem akut hem kronik GvHD bulgularını aynı anda göstermekte ve durum 'overlap' olarak isimlendirilmektedir. Ek olarak alloreaktivite kaynaklı, atipik semptomlarla giden, atipik kronik GvHD olarak değerlendirilen bir dizi bulgu mevcuttur. Akut GvHD klasik ilk 100 gün içinde ya da geç başlangıçlı olabilir. Daha önce iyileşmiş akut GvHD tablosunun tekrarlama rekürren, GvHD tablosunda 100 günden sonra da gerileme olmaması ise persistan olarak isimlendirilmektedir.

Bilindiği üzere akut GvHD şiddetini değerlendirmek üzere klasik Glucksberg, modifiye Glucksberg, MAGIC kriterleri kullanılmaktadır. Bahsedilen kriterlerde akut GvHD'nin etkilediği her organın etkilene şiddetine göre puan verilmektedir. Bu sınıflamalar arasında belirli farklar görülmektedir.

Klinikte en sık kullandığımız akut GvHD risk sınıflaması MAGIC kriterleri olup; cilt, karaciğer, üst ve alt GIS tutulumlarına göre GvHD şiddetinin derecelendirilmesi yapılmıştır.

Ek olarak Minnesota akut GvHD risk skorlamasından bahsedilecek olursa bu sınıflama non-relaps mortalite ve steroid direncini predikte etmekte etkilidir. Yine güncel bir skorlama sistemi olan yeni MAGIC evrelemesi (MAP), klinik semptomlar ile REG3a, ST2 gibi biyobelirteçlerin birlikte değerlendirilmesini içermektedir; yine non-relaps mortalite ve steroid direncini predikte etmekte etkilidir.

Akut GvHD birinci basamak tedavisinde öneri 2 mg/kg/gün metilprednizolon olarak bilinmektedir. İzole cilt ya da üst GIS GvHD ise daha düşük steroid dozları ( 1 mg/kg/gün) ile de tedavi edilebilir. 1.basamata steroid tedavisi ile %30 hastada kalıcı yanıt elde edilebilirken %50 hasta yanıtız olmaktadır.

Steroid yanıtızlığı patogenezinde bozulmuş epitelyal rejenerasyon, intestinal disbiyoz, intestinal virüsler, TMA suçlanmaktadır. Steroid yanıtızlığında sağkalım kötü (6 ayda <%50), ikinci basamak tedaviye yanıt alınamaz ise sağkalım daha kötüdür (<%30). Çok merkezli SR aGvHD 168 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada tanıdan sonra %70 hastanın 4 ay içinde ex olduğu belirtilmiştir.

Akut GvHD'nin tedavisi sonrası izleminde tam ya da kısmi yanıt ile izlenen, bu yanıtlar alınamaz ise tedavi değişimi yapılan hastalar ile birlikte, non-relaps mortalite ile kaybedilen veya kronik GvHD ile izlenen hasta grupları mevcuttur. Akut GvHD döneminde hastalıklı nüksü nedeniyle de izlenen hastalar olmaktadır.



ayrı değerlendirilmesi, yanıt değerlendirilmesinin düzenli yapılması (ör her 3 ayda bir), yeni IS tedavi başlandığında veya kesildiğinde değerlendirme yapılması, cevabın kalıcılığının dökümanate edilmesi, her organ için ayrı ayrı ve genel yanıt değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Prognostik önemi olan ancak cGvHD tedavi değişim kararını direkt etkilemeyen ve yanıt değerlendirmede kullanılmayan parametreler: Performans durumu, Trombosit sayısı, 2 dakika yürüme testidir.

Kronik GvHD yanıt değerlendirmede bazı ısıtlılıklar mevcuttur. Kalitatif değişiklikler cevap kriterleri içerisinde bulunmamaktadır. Kalitatif değişiklikler objektif değişiklik kriterlerinden önce olabilmektedir. Çok nadir görülen organ tutulumları ve bulguları yanıt kriterlerine dahil değildir.

#### **Kronik GvHH Yanıt Tanımı**

Toplam yanıt; cilt, ağız, karaciğer, üst ve alt GIS, özofagus, akciğer, gözler, eklem/fasia üzerinden değerlendirilir. Tam Yanıt: Tüm bulguların tamamen düzelmesi (FEV1 >%80). Geri dönüşümsüz hasar gelişen organlar için bu tanım uygulanamaz. Kısmi Yanıt: Genel: Bazal değerlendirmeye göre düzelme olması ve hiçbir organda ilerle-

me olmaması. Skorlama Değişimi: \* 4-7 puan skalasında 1 puan veya daha fazla artış (iyileşme yönünde), 10-12 puan skalasında 2 puan veya daha fazla düzelme olması. Karaciğer: Karaciğer enzimlerinde >%50 düzelme. Akciğer: BOS (Bronşiolitis Obliterans Sendromu) hastalarında FEV1 değerinde >%10 düzelme. Yanıtsız: Değişiklik yok: Durumun stabil kalması. Karma yanıt: En az 1 organda tam veya kısmi yanıt görülürken, başka bir organda ilerleme (kötüleşme) olması ve son olarak progresyon (eklem/fasyada 1 ya da daha fazla puan kötüleşme, Eklem/fasia Şge 1Ş puan kötüleşme, P-ROM 1 ya da daha fazla puan kötüleşme, ağız 2 ya da daha fazla puan kötüleşme, karaciğer normal üst sınırın 2 katı) artış, FEV1'de %10'dan fazla azalma

#### **Kronik GvHH; Tedavi Duyarlı Hastalık Tanımı**

- Başlangıç tedavisinden 12 ay sonra tam yanıt veya kısmi yanıt elde edilmesi.
- Kronik GvHH tedavisi sonrası 24 ayda prednizon dozunun < 0.25 mg/kg/gün dozuna düşürülebilmiş olması.

- Yeni bir sistemik tedavi gerektiren herhangi bir kronik GvHH bulgusunun bulunmaması.

Spesifik organ yanıtlarının detaylı değerlendirmesinde son yıllarda özellikle kutanöz kronik GvHD değerlendirmesinde yeni öneriler öne sürüldüğü görülmektedir. Markova ve arkadaşları tarafından yapılan güncel önerilerde hem epidermal hem de sklerotik tutulumlar için vücut yüzey alanının ayrıca hesaplanması, yanıt derinliğinin tam belirlenebilmesi için kalitatif ve fonksiyonel değişikliklerin (ödemin azalması, cildin yumuşaması, tutulu bölgede tekrar kıl oluşumu başlaması gibi) de mutlaka değerlendirmeye katılması önerilmektedir. Lee semptom skalası da değerlendirmedeki önemini korumaktadır.

Son olarak da rutin klinik kullanıma girmemekle birlikte ilerde önem kazanılacağı düşünülen ve GvHD açısından tanı, prognostik, hastalık şiddeti ve yanıtta kullanılacak biyobelirteçler mevcuttur. Bu biyobelirteçler açısından klinik çalışmalar devam etmektedir. Özellikle yanıt değerlendirme açısından bakıldığında ST2 ve TIM3 ileride GvHD yönetimi için uygun biyobelirteç adayları olarak görülmektedir.

## Kimerizm: Yöntemler, Ayrı Popülasyon Analizi ve Sıklık

Dr. Beyhan DURAK ARAS

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir

**A**llojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT), başta AML, ALL, MDS ve aplastik anemi olmak üzere birçok hematolojik hastalıkta küratif tedavi seçeneğidir. Nakil sonrası en temel biyolojik göstergelerden biri kimerizm analizidir.

Kimerizm, alıcı organizmada donöre ait hematopoietik hücrelerin oranının moleküler yöntemlerle saptanmasıdır. Günümüzde yalnızca engraftman göstergesi değil; aynı zamanda relapsın erken biyobelirteci, immün rekonstitüsyon göstergesi ve DLI karar parametresi olarak kabul edilmektedir. Tam donör kimerizmi genellikle başarılı engraftmanın göstergesi olarak kabul edilirken, mixed kimerizm özellikle malign hematolojik hastalıklarda relaps riski ile ilişkilendirilebilmektedir.

### Kimerizm Analiz Yöntemleri

#### 1. STR-PCR (Short Tandem Repeat)

Allojenik kök hücre transplantasyonu sonrasında donör ve alıcı hücre oranının belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri STR temelli kimerizm analizidir. STR analizi 1990'lı yılların sonlarından bu yana transplant sonrası kimerizm izleminde referans yöntem olarak kabul edilmektedir. STR bölgeleri, insan genomunda bulunan ve kısa DNA tekrarlarından oluşan polimorfik alanlardır. Bu bölgelerdeki tekrar sayısının bireyler arasında değişkenlik göstermesi, STR lokuslarının yüksek derecede informatif genetik belirteçler olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Donör ve alıcı bireylerin STR profilleri karşılaştırılarak informatif lokuslar belirlenir ve transplant sonrası örneklerde donör ve alıcı DNA'sı kantitatif olarak ayrıştırılabilir. Analiz genellikle floresan işaretli primerler kullanılarak yapılan multiplex PCR amplifikasyonu ile gerçekleştirilir. Amplifiye edilen STR fragmanları kapiller elektroforez yöntemi ile ayrıştırılır ve elde edilen elektroferogram üzerinde donör ve alıcı allellere ait pik alanları karşılaştırılarak donör hücre oranı hesaplanır. STR analizinin duyarlılığı genellikle %1-5 düzeyindedir. Bu nedenle total kimerizmin değerlendirilmesinde güvenilir olmakla birlikte çok düşük düzeyde alıcı hücre varlığının saptanmasında sınırlı kalabilir. Bu gibi durumlarda daha duyarlı moleküler yöntemlerin kullanılması gerekebilir.

#### 2. qPCR (InDel / SNP tabanlı)

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (quantitative PCR, qPCR) temelli kimerizm analizi şeklinde tanımlanan bu yöntem özellikle yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle transplant sonrası erken dönemde donör/alıcı hücre oranındaki küçük değişimlerin saptanmasında önemli bir avantaj sağlamaktadır.

Analiz sürecinin ilk aşamasında transplant öncesinde donör ve alıcı DNA örnekleri değerlendirilerek informatif InDel veya SNP belirteçleri belirlenir. İformatif belirteç, donör ve alıcının farklı genotipe sahip olduğu lokusu ifade eder. Daha sonra transplant sonrası elde edilen örneklerde bu belirteçlere yönelik qPCR analizi yapılarak donör veya alıcı DNA miktarı kantitatif olarak ölçülebilir. Gerçek zamanlı PCR analizinde amplifikasyon sırasında oluşan floresan sinyal sürekli olarak ölçülür ve elde edilen Ct (cycle threshold) değerleri üzerinden DNA miktarı hesaplanır. Donör ve alıcıya özgü sinyaller karşılaştırılarak örnekteki





# Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sürecinde Karaciğer Demir Yükü ve Yönetimi

Dr. F. Burcu BELEN APAK  
*Başkent Üniversitesi, Ankara*

## Giriş ve Epidemiyoloji

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), hematolojik maligniteler, kemik iliği yetmezliği sendromları ve çeşitli kalıtsal hematolojik hastalıklar için günümüzde uygulanmakta olan en etkili küratif tedavi seçeneklerinden biridir. Nakil teknolojilerindeki gelişmeler, donör havuzunun genişlemesi ve destekleyici bakım uygulamalarındaki ilerlemeler sayesinde nakil sonrası sağkalım oranları belirgin biçimde artmıştır. Bununla birlikte, nakil sürecine özgü komplikasyonlar hâlâ önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olmaya devam etmektedir. Bu komplikasyonlar arasında, klinik pratikte yeterince dikkat çekmeyen ancak hasta sonuçları üzerinde doğrudan ve ölçülebilir etkileri olan “sekonder demir yüklenmesi” öne çıkmaktadır.

Nakil adaylarının büyük çoğunluğu, hastalık seyri boyunca tekrarlayan eritrosit transfüzyonlarına ihtiyaç duymaktadır. Talasemi majör, orak hücreli anemi, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve aplastik anemi gibi tanılarla izlenen hastalarda bu transfüzyon yükü özellikle ağır olabilmektedir. Her bir ünite eritrosit süspansiyonunun yaklaşık 200-250 mg elementer demir içerdiği ve insan vücudunun aktif bir demir atılım mekanizmasına sahip olmadığı göz önüne alındığında, kronik transfüzyon bağımlılığı kaçınılmaz olarak hemosiderozis ile sonuçlanmaktadır [1]. Literatürde HKHN alıcılarında demir yükü prevalansı, alta yatan hastalığın doğasına ve transfüzyon geçmişine bağlı olarak %30 ile %90 arasında bildirilmektedir [2]. Bu geniş prevalans aralığı, hasta popülasyonlarının heterojenliğini ve tanısal kriterlerdeki farklılıkları yansıtmaktadır.

## Patofizyolojik Mekanizmalar ve Karaciğer Hasarı

Demir yüklenmesi sistemik bir süreç olmakla birlikte, karaciğer bu yükün depolandığı ve toksisitenin en belirgin izlendiği ana organdır. Fizyolojik koşullarda demir, transferrin aracılığıyla taşınır ve bu bağlı form biyolojik olarak inert kabul edilir. Ancak demir yükü transferrin bağlama kapasitesini aştığında, “transferrine bağlı olmayan demir” (NTBI) ve bunun daha reaktif formu olan “labil plazma demiri” (LPI) dolaşımında birikmeye başlar. Bu serbest demir formları, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları aracılığıyla son derece toksik reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumuna aracılık eder [3].

Oluşan oksidatif stres; hücre zarlarında lipid peroksidasyonuna, enzimatik proteinlerde denatürasyona ve nükleik asitlerde DNA hasarına yol açar. Hepatositler bu hasara özellikle duyarlıdır; zira karaciğer, demir metabolizmasının merkezi olarak hem depolama hem de regülasyon işlevlerini üstlenmektedir. Kronik oksidatif hasar, zamanla hepatik stellat hücrelerin aktivasyonuna ve kollajen sentezinin artmasına neden olarak fibrozis ve nihayetinde siroz gelişimine zemin hazırlar [4]. Nakil hazırlık rejimlerinin neden olduğu mukozal bariyer hasarı ve doku nekrozu, hücre içi demir depolarının sistemik dolaşıma salınımını artırarak peritransplant dönemdeki oksidatif hasarı daha da derinleştirmektedir [5]. Bu nedenle hazırlama rejimi sonrası dönem, demir toksisitesi açısından özellikle kritik bir pencere olarak değerlendirilmelidir.



aşamasında ferritin düzeylerinin ötesine geçilerek MRI tabanlı doku ölçümlerinin kullanılması, tedavi kararlarının daha sağlıklı verilmesini sağlayacaktır. Nakil öncesinde demir yükünün azaltılması, peritransplant dönemde dikkatli izlem ve nakil sonrasında sistematik bir demir temizleme stratejisinin uygulanması, uzun dönemli organ hasarlarının önlenmesi ve hasta sonuçlarının iyileştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Demir yükü yönetimi, HKHN'nin bütüncül bir parçası olarak ele alınmalı ve multidisipliner bir yaklaşımla sürdürülmelidir.

#### Kaynaklar

1. Siddique A, Kowdley KV. Review article: the iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(8):876-893.
2. Armand P, et al. Iron overload in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(8):1081-1091.
3. Brissot P, et al. Current approach to hemochromatosis. *Blood Rev.* 2018;32(4):312-322.
4. Pietrangelo A. Mechanisms of iron hepatotoxicity. *J Hepatol.* 2016;65(1):226-227.
5. Durken M, et al. Non-transferrin-bound iron in serum of patients receiving bone marrow transplants. *Free Radic Biol Med.* 1997;22(7):1159-1163.
6. Koenecke C, et al. Serum ferritin levels after allogeneic HSCT. *Haematologica.* 2011;96(10):1561-1563.
7. St Pierre TG, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood.* 2005;105(2):855-861.
8. Gattermann N, et al. Inadequacy of serum ferritin as a marker of body iron burden in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2018;64:10-17.
9. Malcovati L, et al. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with MDS. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7594-7603.
10. Bullier B, et al. Iron overload and risk of infection after allogeneic HSCT. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(11):1913-1920.
11. Ruutu T, et al. Prophylaxis and treatment of veno-occlusive disease of the liver after allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(1):7-15.
12. Kataoka K, et al. The impact of iron overload on GVHD and survival after allogeneic HSCT. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(11):1476-1482.
13. Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev.* 2008;22(Suppl 2):S14-21.
14. Angelucci E, et al. Iron chelation in transfusion-dependent patients with MDS. *Cancer.* 2014;120(13):1937-1944.
15. Hequet O, et al. Phlebotomy for iron overload after allogeneic HSCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(6):1098-1103.
16. Jaekel N, et al. Efficacy and safety of deferasirox in patients with iron overload after HSCT. *Ann Hematol.* 2016;95(12):2047-2055.
17. Majhail NS, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(3):348-371.

## Relaps Refrakter Çocukluk Çağı Lenfoma Olgularında Allojeneik Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Dr. Ceyhun BOZKURT

Gaziosmanpaşa İstinye Üniversitesi, İstanbul

**Y**apılan çalışmalar relaps-refrakter lenfoma olgularında allojeneik kök hücre naklinin pediatrik olgular için iyi tolere edilen ve etkili bir seçenek olduğunu, ancak sonuçların histolojik alt tipe ve nakil sırasındaki hastalık durumuna (remisyon düzeyi) yüksek derecede bağımlı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, uzun vadeli sağkalım artarken, iyileşen hastaların %30'undan fazlasında nakil sonrası ilk yıl içinde en az bir şiddetli geç yan etki gelişmekte; bu durum yaşam boyu takibi ve yetişkin bakımına yapılandırılmış geçişi zorunlu kılmaktadır. Ülkemizde pediatrik kemik iliği nakil grubunun 1990 yılından itibaren yapılan düzenli kayıtlarında toplam toplam 210 lenfoma olgusuna allojeneik kök hücre nakli yapılmıştır. Bunlardan 81 olgu Hodgkin lenfoma kalan olgular ise non-Hodgkin lenfoma tanısı alan olgulardır. Bu konuda olgu sayısının yeterli ölçüde olmaması nedeniyle randomize prospektif çalışma sayısı azdır. Literatürde daha çok büyük çalışma gruplarının retrospektif çalışma deneyimleri dikkati çekmiştir.

Kök hücre nakli sürecini lenfoma hastalığının alt tipi ve nakil sürecinde hastalığının remisyonunda olup olmadığı önemli ölçüde belirlemektedir. Relaps-refrakter Hodgkin lenfoma olgularında ilk etapta otolog kök hücre nakli tercih edilirken altta yatan bir immun yetmezlik tablosu olduğunda yada çoklu hastalık tekrarı olan olgularda allojeneik kök hücre nakli tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Non-Hodgkin lenfoma hastalığında allojeneik kök hücre nakli sonuçları ele alındığında hastalığın histolojik alt tipi, nakil başarısını doğrudan belirleyen en güçlü değişkenlerden biri olduğu göze çarpmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya kaynaklı çalışmalarda relaps-refrakter B hücreli lenfoma olgularında otolog kök hücre naklinin allojeneik kök hücre naklinden daha iyi Anaplastik Büyük Hücreli lenfoma ve Lenfoblastik lenfoma olgularında ise allojeneik hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN) otolog nakillere oranla daha başarılı sonuçlar verdiği retrospektif serilerde ortaya konulmuştur. Non-Hodgkin lenfoma olgularında 3 yıllık genel sağkalım oranları alt tiplere göre dramatik farklılıklar göstermektedir:

- Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (ALCL): %100 sağkalım ile en başarılı sonuçların alındığı gruptur.
- Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma (DLBCL): %63 sağkalım oranı ile orta düzeyde bir başarı sergilemektedir.
- Lenfoblastik Lenfoma (LL): %17 genel sağkalım oranı ile en kötü prognoza sahip gruptur; bu grupta nakil sonrası nüks oranı %78 civarındadır.
- Diğer Nadir Alt Tipler: %80 genel sağkalım oranı.

### Hastalık Durumunun (Remisyon) Prognostik Değeri

Nakil sırasında hastanın bulunduğu klinik evre, sonuçları doğrudan etkilemektedir:

- Tam Remisyon Nakil anında tam remisyonunda olan hastalar için 3 yıllık sağkalım oranı %100'dür.
- Parsiyel Remisyon: Sağkalım oranı %59'a düşmektedir. Özellikle LL hastalarında PR durumunda nakil yapılması, neredeyse tüm vakalarda nüks ve ölümle sonuçlanmaktadır.
- Progresif/Stabil Hastalık :Bu gruptaki hastalar için sağkalım oranı %0'dır.

Yeni nesil immunoterapiler, özellikle B-hücreli maliyinitelerde allojeneik hematopoetik kök hücre nakli öncesinde hastalığı kontrol altına almak için "köprü tedavisi" olarak kullanılmaktadır.

CAR T-hücre tedavisi sonrası konsolidatif allojeneik HKHN uygulanan hastalarda elde edilen veriler olguların nüks oranında azalma, sağa kalım oranını artırma ve köprü tedavisi görme avantajı sağladığı bildirilmektedir. Pediatrik klinik çalışmalarında deneysel düzeyde çalışmalar vardır.

Hazırlama Rejimlerinin dikkate alındığında ağırlıklı olarak myeloablatif rejimler kullanılmakla birlikte seçilmiş olgularda toksisite yada yoğunluğu azaltılmış rejimlerin yararlı olabileceği bildirilmektedir. Myeloablatif rejimler özellikle non-Hodgkin lenfoma olgularında kullanılmaktadır. Total vücut ışınlaması-siklofosamid yada etoposid, Bu-Mel (busulfan-melfalan) gibi rejimler myeloablatif hazırlık rejimlerine örnek olarak verilebilir. Hodgkin lenfoma olgularında ise toksisitesi azaltılmış BEAM (BCNU, Etoposid, Ara-C, Melfalan) yada daha yoğun olarak Bu-Mel hazırlık rejimleri tercih edilebilmektedir.

### Uzun Vadeli Yan Etkiler ve Sağlık Sonrası Takip

Nakil sonrası uzun vadeli sağlık artışına rağmen, hastalar "geç etkiler" olarak adlandırılan ve yaşam kalitesini düşüren çok sayıda kronik durumla karşı karşıyadır.

### Organ Sistemlerine Göre Geç Etkiler

- Kemik Sağlığı: Hastaların %20-60'ında kemik mineral yoğunluğunda azalma, %4-44'ünde ise osteonekroz (özellikle diz ve kalça eklemlerinde) görülür.
- Kardiyovasküler Sistem: Genel popülasyona göre prematüre kalp kaynaklı ölüm riski 2.3 kat fazladır. Metabolik sendrom, HSCT sağkalanlarının %39'unda görülür.
- Endokrin Sistem: En sık görülen sekellerdir (%60). Büyüme hormonu eksikliği, tiroid bozuklukları ve gonadal yetmezlik (kısırlık) yaygındır.
- Göz Sağlığı: Özellikle tüm vücut ışınlaması (TBI) alanlarda katarakt gelişimi %70'lere kadar çıkabilir. GvHD'ye bağlı "Kuru Göz Sendromu" (Keratoconjunctivitis Sicca) %35-77 oranında görülür.
- Demir Yüklenmesi: Çok sayıda transfüzyon alan hastaların %30-75'inde gelişir; karaciğer fibrozisi ve diyabet riskini artırır.

### Psikososyal Etkiler ve Geçiş Bakımı

Sağ kalanlarda post-travmatik stres bozukluğu, düşük özgüven ve sosyal anksiyete gibi durumlar rapor edilmiştir. Pediatrik hizmetlerden yetişkin tıbbına geçişin başarısı şu unsurlara bağlıdır:

- Bireyselleştirilmiş Bakım Planı: Alınan tedavilerin ve risklerin dökümü.
- Eğitim: Hem hastanın hem de yetişkin hekiminin geç yan etkiler konusunda bilgilendirilmesi.
- Yapılandırılmış Geçiş: Pediatrik ve yetişkin ekipleri arasında koordinasyon.

### Önemli Noktalar ve Sonuçlar

- Erken Müdahale ve Remisyon: Nakil öncesi hastalık yükünün minimize edilmesi (mümkünse tam remisyon), nakil sonrası sağkalımı belirleyen en kritik faktördür.
- Histolojiye Göre Karar: ALCL hastalarında allojeneik HKHN mükemmel sonuçlar verirken, LL hastalarında nüks riski nedeniyle yeni immunoterapi kombinasyonları araştırılmalıdır.
- Toksikite Yönetimi: Toksikite azaltılmış rejimler, engraftman sürecini hızlandırarak ve destekleyici bakım ihtiyacını (transfüzyon vb.) azaltarak nakil sürecini daha tolere edilebilir hale getirmektedir.
- Yaşam Boyu İzlem: HKHN bir "tedavi" değil, yeni bir "kronik durum" yönetimi süreci olarak görülmeli; sağ kalanlar yaşam boyu endokrin, kardiyak ve kemik sağlığı açısından izlenmelidir.

Not: Bu yazı hazırlanırken Google, Notebook LM yapay zeka programından da yararlanılmıştır.

## VOD: Nasıl Tanırım?

Dr. Engin KELKİTLİ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

**V**eno-oklüzif hastalık (VOD), diğer adıyla sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), en sık allojenik hematopoietik hücre nakli (HCT) hastalarında görülen ölümcül bir komplikasyondur. Hepatik venüller ve sinüzoidlerde hasarla karakterizedir; bu durum hepatik konjesyona, karaciğer yetmezliğine ağır vakalarda çoklu organ yetmezliğine yol açar. SOS/VOD, yalnızca allojenik HCT ile sınırlı kalmayıp, belirli kemoterapi rejimleri, gen tedavileri ve bazı transplant dışı durumlar sonrasında da giderek daha fazla tanınmaktadır. SOS/VOD'un klinik bulgularının karmaşıklığı, hepatik graft-versus-host hastalığı (GVHD) gibi diğer komplikasyonlarla örtüşmesi nedeniyle önemli bir tanısal zorluk oluşturur. Bu zorluk, özellikle azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimi alanlar veya otolog HCT uygulanmış hastalar gibi bazı hasta gruplarında hastalığın göz ardı edilmesiyle daha da artmaktadır. Güvenilir biyolojik belirteçlerin veya doğrudan tanısal araçların bulunmaması, doğru tanı ve sıkı izlem için kombine klinik yaklaşımları zorunlu kılmaktadır. Burada, VOD/SOS tanısı ile ilgili güncel bilgiler özetlenecektir.

### VOD/SOS nedir, nasıl tanırım?

Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), en sık hematopoietik kök hücre nakli sonrası gelişen, primer hedefi hepatik sinüzoid endoteli olan toksik inflamatuvar bir mikroanjyopatidir. Eski literatürde "veno-oklüzif hastalık (VOD)" olarak adlandırılması patofizyolojik olarak doğru değildir; çünkü olay venüllerden değil, sinüzoidal endotelden başlamaktadır.

Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS) genellikle kök hücre naklinden (SCT) sonraki ilk 3 hafta içinde gelişir; ancak olguların %15-20'sinde daha geç dönemde ortaya çıkabilir. Hepatik SOS insidansı, miyeloablative hazırlık rejimi ile yapılan allojenik SCT sonrası %10-15 iken, otolog SCT ve azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimi (RIC) ile yapılan allojenik SCT sonrası %5'in altındadır. Çoğu olguda hafif SOS birkaç hafta içinde düzeler; ancak ağır SOS çoklu organ yetmezliği ile seyrederek ve mortalite oranı %80'in üzerindedir.

Hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromunun patofizyolojisi; sinüzoidal endotelial hücrelerin ölümü ve yerlerinden ayrılması ile başlar, bunu bu hücrelerin distal bölgelere embolizasyonu izler. Bu süreç; sinüzoidal obstrüksiyonun yanı sıra, venüllere drene olan porlarda fibrin ve prokoagulan maddelerin birikimi ile sonuçlanır. Hasar, hazırlık rejimleri ve hasarlı dokulardan salınan sitokinler nedeniyle meydana gelir. Hasarlanmış endotelial hücreler yuvarlaklaşır ve endotelial tabakada boşluklar oluşur. Endotelial bütünlükteki bu defektler nedeniyle intravasküler bileşenler Disse aralığına geçer ve endotelial tabakanın ayrılmasına yol açar. Bu durum fibrin birikimi ve trombosit agregasyonuna neden olarak mikrovasküler trombüs oluşumu ile sonuçlanır. Nihayetinde sinüzoidal obstrüksiyon, sinüzoidal venöz çıkışta azalma ve post-sinüzoidal portal hipertansiyon gelişir. Tüm bu patolojik olaylar; hızlı kilo artışı, hiperbilirubinemi, ağırlı hepatomegali ve asit gibi hepatik SOS'un klinik sonuçlarına yol açar. Renal disfonksiyon da hepatik SOS'un ciddiyetini gösterir. Kreatinin artışı, post-sinüzoidal portal akım obstrüksiyonu ve portal hipertansiyona bağlı üçüncü boşluğa sıvı kaybı sonucu gelişen hipovolemi ve böbrek yetmezliğine bağlıdır.



Sinüzoidal obstrüksiyon sendromu tanısında çeşitli biyobelirteçler önerilmiştir. Bunlar şunları içerir:

- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) –koagülasyon belirteci
- von Willebrand faktör, trombomodulin ve çözünebilir hücreler arası adezyon molekülü-1 (sICAM-1) –endotelyal hasar belirteçleri
- İnterlökin-6 (IL-6), IL-10 ve CD97 – inflamasyon belirteçleri.

Sonuç olarak:

- VOD tanısı laboratuvar değil, klinik tanıdır
- En erken bulgu kilo artışıdır
- Bilirubin geç dönemde yükselir
- Refrakter trombositopeni erken alarmdır
- Tanıda gecikme mortalitede artış demektir.

#### Kaynaklar

- Larue M, Malard F, Alaskar AS, Aljurf M, Arat M, Balsat M, et al. Management of liver sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adults: a 2025 perspective from an international expert group. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60:1002-1008.
- Sharma SK. *Basics of Hematopoietic Stem Cell Transplant.* Springer Nature Singapore; 2023. ISBN: 978-981-19-5801-4.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N (eds). Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease. In: *The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 2024 update. Springer; 2024.
- Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology.* 2013;163:444-457.

## Haploidentik Nakil Kararı Alırken Donör-Spesifik HLA Antikorları (DSA): Nedir ve Neden Önemlidir?

Dr. Esra TERZİ DEMİRSOY

*Kocaeli Üniversitesi, Kocaeli*

**H**aploidentik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), son yıllarda allojenik transplantasyon pratiğinde giderek daha sık kullanılan bir tedavi yaklaşımı haline gelmiştir. Uygun tam uyumlu akraba veya akraba dışı donör bulunamadığında önemli bir alternatif oluşturmaktadır. Özellikle post-transplant siklofosamid (PTCy) temelli graft-versus-host hastalığı (GVHD) profilaksisinin geliştirilmesi, haploidentik HKHN'nin güvenliğini ve etkinliğini artırmış ve son on yılda haploidentik nakillerin sayısında belirgin bir artışa yol açmıştır (Spellman ve ark., 2025; Passweg ve ark., 2025).

Haploidentik HKHN'nin en önemli avantajlarından biri yüksek donör bulunabilirliğidir. Hastaların büyük çoğunluğu için ebeveyn, çocuk veya kardeş gibi en az bir haploidentik donör mevcuttur ve bu durum özellikle acil transplantasyon gerektiren hastalarda hızlı donör erişimi sağlar. Bununla birlikte donör ve alıcı yalnızca bir HLA haplotipini paylaşmakta olup yaklaşık %50 HLA uyumu söz konusudur ve bu durum alloimmün yanıtın gelişmesine yol açabilir (Baumeister ve ark., 2020).

Haploidentik HKHN'de başlıca immünolojik bariyerler arasında GVHD ve graft başarısızlığı yer almaktadır. Modern GVHD profilaksisi ile T-hücre aracılı yanıt büyük ölçüde kontrol altına alınmış olsa da, humoral immün yanıt özellikle graft başarısızlığı açısından önem taşımaktadır. Bu bağlamda donör-spesifik HLA antikorları (DSA) haploidentik transplantasyonda graft başarısızlığı için önemli bir risk faktörüdür (Kongtim ve ark., 2024).

DSA'lar, alıcının serumunda bulunan ve donörün HLA antijenlerine karşı gelişmiş IgG sınıfı alloantikolar olarak tanımlanır. Bu antikorlar genellikle gebelik, kan transfüzyonları veya önceki transplantasyonlar gibi yabancı HLA antijenlerine maruziyet sonrası gelişmektedir. Haploidentik HKHN'de DSA varlığı özellikle graft başarısızlığı ile güçlü şekilde ilişkilidir (Kongtim ve ark., 2016).

DSA prevalansı kullanılan test yöntemine ve belirlenen MFI eşik değerlerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Haploidentik transplant adaylarında anti-HLA antikorlarının görülme oranının yaklaşık %20–25 civarında olduğu, DSA prevalansının ise yaklaşık %10–21 arasında değiştiği bildirilmiştir. Kadın cinsiyet, multiparite, ileri yaş ve tekrarlayan kan transfüzyonları HLA alloimmünizasyonu için önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (Kongtim ve ark., 2024).

DSA oluşumunun patofizyolojisi karmaşık bir immünolojik süreçtir. Donöre ait HLA antijenleri alıcının antijen sunan hücreleri tarafından CD4+ T hücrelerine sunulur ve germinal merkez reaksiyonları sonucunda B hücre aktivasyonu gerçekleşir. Bu süreç sonunda hafıza B hücreleri ve plazma hücreleri gelişir ve donör-spesifik anti-HLA antikorları üretilir. Yüksek afiniteye sahip veya kompleman aktive edebilen DSA'lar, antikor aracılı hücrel sitotoksikite mekanizmalarını tetikleyebilir ve aynı zamanda özellikle C1q üzerinden kompleman kaskadını aktive ederek membran saldırı kompleksi oluşumuna yol açabilir. Bu mekanizmalar hematopoietik progenitör hücreler ve stromal hücrelerde hasara neden olarak graft reddi veya zayıf graft fonksiyonu ile sonuçlanabilir (Zhou ve ark., 2024).

DSA'ların tespitinde günümüzde en yaygın kullanılan yöntemler solid faz immünoanalizlerdir. Bu yöntemlerde saflaştırılmış HLA molekülleri mikrotiter plaklara veya polistiren boncuklara bağlanarak alıcı serumundaki anti-HLA antikorlarının bu antijenlere bağlanması sağlanır. Antijen-antikor kompleksinin oluşmasının ardından floresan işaretli sekonder antikorlar kullanılarak bağlanma sinyali ölçülür ve antikor düzeyi genellikle ortalama floresan yoğunluğu (mean



## Hematopoietik Kök Hücre Naklinde Aşılama

Dr. Hande Berk Cam

**H**ematolojik maligniteler ve bu hastalıkların tedavisinde kritik bir basamak olan hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), hastalarda derin ve uzun süreli bir immün yeniden yapılanma sürecine yol açar. Bu hasta grubu, hem altta yatan malignitenin neden olduğu immün disfonksiyon hem de uygulanan yoğun kemoterapi, radyoterapi ve hedefe yönelik tedavilerin yanı sıra nakil sonrası gelişen immün rekonstitüsyon süreci nedeniyle enfeksiyonlara karşı belirgin derecede duyarlı hale gelir<sup>1,2</sup>. Ortaya çıkan immün yetmezlik yalnızca yeni patojenlere karşı savunmasızlıkla sınırlı kalmaz; aynı zamanda daha önce kazanılmış immün hafızanın kaybına da yol açar. Bu durum, hastaların önceden koruyucu antikor yanıtı geliştirdikleri patojenlere karşı serolojik bağımsızlıklarının azalmasına neden olarak yeniden aşılama gereksinimini ortaya çıkarır<sup>1,3</sup>. Bu nedenle hematolojik maligniteli bireylerde ve özellikle HKHN alıcılarında aşılama, yalnızca rutin bir koruyucu yaklaşım değil, aynı zamanda tedavi başarısını ve sağkalımı doğrudan etkileyen temel bir destek tedavi bileşeni olarak kabul edilmektedir. Aşı stratejisinin planlanmasında graft-versus-host hastalığının (GVHH) varlığı, immünsüpresyon düzeyi ve hematolojik iyileşme parametreleri başlıca belirleyicilerdir<sup>2</sup>.

### İmmünojik Arka Plan ve İmmün Rekonstitüsyonun Dinamiği

Hematolojik malignitelerde immün yetmezliğin özellikleri, hastalığın köken aldığı hücre tipi ve uygulanan tedavi modalitelerine bağlı olarak farklılık gösterir. Örneğin kronik lenfositik lösemi (KLL) gibi B hücre kökenli malignitelerde humoral immünite tanısı anından itibaren bozulmuşken, akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında immün yetmezlik daha çok yoğun kemoterapiye bağlı gelişen nötropeni ve mukozal bariyer hasarı ile ilişkilidir. Bu farklı immün yetmezlik paternleri, aşılarla verilen yanıtın hem büyüklüğünü hem de süresini belirleyen temel faktörlerdir<sup>3,4</sup>. HKHN ise bu immün disfonksiyon tablosunu daha da karmaşık hale getirir. Gerek otolog gerekse allojenik nakil sonrası erken dönemde B ve T hücre fonksiyonlarının baskılanması, aşılarla karşı gelişen antikor yanıtını belirgin şekilde azaltır ve immünojik hafızanın yeniden oluşumunu geciktirir<sup>5</sup>. Özellikle allojenik HKHN'de GVHH varlığı ve buna yönelik uygulanan immünsüpresif tedaviler, aşı yanıtlarını daha da zayıflatarak optimal aşılama zamanlamasının bireyselleştirilmesini gerekli kılar<sup>6,7</sup>. Nakil sonrası immün rekonstitüsyon belirli bir kronolojik sıra ile oluşur. İlk 30 günde (pre-engraftment fazı) doğal immünite bileşenlerinin (özellikle nötrofiller ve NK hücreleri) yetersizliği ön plandadır. Buna karşın, etkili bir humoral ve hücreli immün yanıt için gerekli olan bellek B hücreleri ve CD4<sup>+</sup> T yardımcı hücrelerinin fonksiyonel olgunlaşması çoğunlukla nakilden sonraki ilk yıl içinde tamamlanır. GVHH varlığı veya bu durumu kontrol altına almak için kullanılan yüksek doz steroidler ve diğer immünsüpresif ajanlar, T hücre repertuarını daraltırken B hücrelerinin antikor üretim kapasitesini de baskılar<sup>1,2</sup>. Bu immünojik kısıtlılıklar, HKHN alıcılarında aşılama stratejilerinin standart bir takvimden ziyade hastaya özgü olarak planlanmasını zorunlu kılmaktadır.





**18. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve  
Hücrel Tedaviler Kongresi  
16 - 18 Nisan 2026, Antalya**

7. Galdino J, Perrelli A, Coelho S, Vasconcelos R. Ineffective protection in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation : concept analysis. :1–12.
8. de la Cámara R, Meisel R. 2024. Vaccinations BT - The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. In: Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E, editors. Cham: Springer International Publishing; p. 249–264. doi:10.1007/978-3-031-44080-9\_29
9. Pawłowska M, Flisiak R, Gil L, Horban A, Hus I, Jaroszewicz J, Lech-Marańda E, Styczyński J. 2019. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) infection reactivation – recommendations of the Working Group for prevention of HBV reactivation. Clinical and Experimental Hepatology [Internet]. 5(3):195–202. doi:10.5114/ceh.2019.87631
10. Bulunan K, Alfabetik D. 2024. Eriskin-Bagisiklama-Rehberi-2024 4 [Internet]. [place unknown]. <https://www.ekmud.org.tr/files/uploads/files/eriskin-bagisiklama-rehberi-2024.pdf>
11. EKMUD\_Aşı\_Tablo1&2\_2025.pdf.
12. Tedaviler HD. 2020. Erişkin hematolojik hastalıklarda aşılama [Internet]. :1–9. <https://thd.org.tr/thdData/Books/1992/eriskin-hematolojik-hastalarda-asilama.pdf>
13. MENACTRA 0,5 ML IM ENJEKSİYONLUK COZELTI ICEREN 1 FLAKON Kısa Ürün Bilgisi - İlacabak. [accessed 2026 Mar 21]. <https://www.ilacabak.com/menactra-0-5-ml-im-enjeksiyonluk-cozelti-iceren-1-flakon-15147/kisa-urun-bilgisi>
14. BEXSERO 0.5 ML IM ENJEKSİYONLUK SUSPANSİYON ICEREN KULLANIMA HAZIR ENJEKTOR Kısa Ürün Bilgisi - İlacabak. [accessed 2026 Mar 21]. <https://www.ilacabak.com/bexsero-0-5-ml-im-enjeksiyonluk-suspansiyon-iceren-kullanima-hazir-enjektor-22411/kisa-urun-bilgisi>
15. Peterson LL, McDonough AL, Ansbaugh SM, Advocate Ella Ariza-Heredia PJ, Scott Baker K, Ballinger TJ, Cathcart-Rake EJ, Cohen SH, Φ L, Evgeniou E, et al. 2025. NCCN Guidelines Version 3.2025 Survivorship.

## FACT-JACIE Kalite Standartlarına Genel Bakış

Dr. İlknur PAMUK

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana

**S**ağlık hizmetleri doğası gereği oldukça karmaşık sistemlerdir. Çok sayıda profesyonelin, farklı teknolojilerin ve çok aşamalı süreçlerin birlikte çalışmasını gerektirir. Bu karmaşıklık aynı zamanda hata riskini de beraberinde getirir. Nitekim sağlık hizmetlerinde yapılan hataların önemli bir mortalite nedeni olduğu bilinmektedir. Kohn ve arkadaşlarının "To Err is Human" adlı çalışmasında, tıbbi hatalar nedeniyle her yıl trafik kazaları, meme kanseri veya AIDS'e bağlı ölümlerden daha fazla kişinin hayatını kaybettiği gösterilmiştir. Bu durum sağlık sistemlerinde kalite ve güvenlik kültürünün ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Hücre tedavileri bu karmaşık sağlık hizmetlerinin en ileri ve en hassas alanlarından biridir. Hematopoietik kök hücre nakli, CAR-T hücre tedavileri ve diğer hücre tedavi uygulamaları çok sayıda aşamadan oluşan kompleks süreçlerdir. Donör seçimi, hücre toplama, laboratuvar işlemleri, kriyoprezervasyon, saklama, nakil ve hasta takibi gibi birçok basamak bulunmaktadır.

Bu süreçlerin her birinde hasta güvenliği açısından kritik noktalar bulunmaktadır. Donasyon işlemi bile tamamen risksiz değildir. Özellikle allojenik kök hücre nakillerinde transplantasyon ilişkili mortalite oranları bazı hasta gruplarında yüzde 10-30'a kadar ulaşabilmektedir. Bu nedenle süreçlerin standartlaştırılması ve kalite sistemleri ile güvence altına alınması son derece önemlidir.

Uluslararası düzeyde hücre ve doku ürünlerinin güvenliği için çeşitli yasal düzenlemeler yapılmıştır. Avrupa Birliği'nde bu konuda temel düzenleme 2004/23/EC sayılı direktiftir. Bu direktif insan doku ve hücrelerinin bağışı, alımı, test edilmesi, işlenmesi, saklanması ve dağıtımı için kalite ve güvenlik standartlarını tanımlamaktadır. Daha sonra yayımlanan 2006/17/EC ve 2006/86/EC direktifleri ile bu süreçlere ilişkin teknik gereklilikler ve izlenebilirlik şartları ayrıntılı şekilde düzenlenmiştir. Bu uluslararası düzenlemelerle paralel olarak hücre tedavi merkezleri için kalite ve akreditasyon sistemleri de geliştirilmiştir. Bunlardan en önemlisi FACT-JACIE akreditasyon sistemidir.

JACIE (Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT), hücre tedavi ve hematopoietik kök hücre nakli merkezleri için uluslararası akreditasyon sağlayan bir kuruluştur. JACIE'nin amacı hücre tedavi merkezlerinde kalite standartlarını geliştirmek, hasta güvenliğini artırmak ve merkezler arasında uyumlu bir kalite sistemi oluşturmaktır.

FACT-JACIE standartları düzenli olarak güncellenmektedir. Günümüzde kullanılan standartların dokuzuncu edisyonunun 2024 yılında yayımlanmıştır. Bu standartlar sürekli gelişen hücre tedavi alanına uyum sağlamak amacıyla belirli aralıklarla yenilenmektedir. FACT-JACIE standartları hücre tedavi sürecinin tüm bileşenlerini kapsamaktadır. Bunlar üç ana bölümde ele alınmaktadır: klinik program, hücre toplama ünitesi ve hücre işleme laboratuvarı. Bu üç birimin birlikte uyum içinde çalışması gerekmektedir.

Klinik program hastaların değerlendirilmesi, nakil süreci ve hasta takibini kapsar. Toplama ünitesi kemik iliği veya periferik kök hücrelerin toplanmasından sorumludur. Hücre işleme



## Denetçi Gözüyle Sık Karşılaşılan Sapmalar ve Çözüm Önerileri

Dr. İlknur Pamuk, Songül Tepebaşı

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana

**H**ücre tedavisi merkezlerinde kalite yönetim sistemlerinin etkinliği, düzenli olarak yapılan akreditasyon denetimleri ile değerlendirilmektedir. Bu süreçte FACT-JACIE standartları, klinik program, hücre toplama ünitesi (aferez) ve hücre işleme laboratuvarı için kapsamlı kalite gereklilikleri tanımlanmaktadır. Denetimlerin amacı yalnızca standartlara uyumu kontrol etmek değil, aynı zamanda merkezlerin hasta güvenliği ve kalite kültürünü güçlendirmelerine katkıda bulunmaktır.

Denetçi deneyimleri göstermektedir ki farklı merkezlerde bazı sapmalar benzer alanlarda tekrar edebilmektedir. Bu sapmalar çoğu zaman sistematik eksikliklerden kaynaklanmakta olup uygun kalite yönetimi yaklaşımları ile büyük ölçüde önlenbilir.

### Klinik Programda Sık Karşılaşılan Sapmalar

Klinik programlar hücre tedavisi sürecinin hasta ile doğrudan ilişkili kısmını oluşturduğu için denetimlerde özel önem taşımaktadır. Bu alanda en sık karşılaşılan sapmalardan biri belgelendirme eksiklikleridir. Özellikle bilgilendirilmiş onam formlarının güncel versiyonlarının kullanılmaması veya tedaviye özgü riskleri yeterince içermemesi denetimlerde sıklıkla dikkat çeken bir durumdur.

Bir diğer önemli konu hasta uygunluk değerlendirmesinin yeterince belgelenmemesidir. Transplantasyon öncesi multidisipliner karar süreçlerinin, risk değerlendirmelerinin ve klinik karar mekanizmalarının hasta dosyasında açık şekilde yer alması beklenmektedir.

Bu alandaki bir başka sapma ise advers olayların ve komplikasyonların sistematik olarak raporlanmamasıdır. Olaylar klinik olarak yönetilmiş olsa bile kalite sisteminin gereği olarak kayıt altına alınması, analiz edilmesi ve gerektiğinde düzeltici önlemler planlanması gerekir.

### Çözüm Önerileri

Bu tür sapmaların önlenmesi için klinik ekiplerin kalite yönetim sistemi ile daha güçlü şekilde entegre edilmesi gerekmektedir. Düzenli eğitim programları, standartlaştırılmış hasta değerlendirme formları ve etkin bir olay bildirim sistemi klinik kalite yönetiminin güçlendirilmesine katkı sağlayacaktır.

Klinik ünitelerde kalite yönetimi açısından bakıldığında ise; aşağıdaki sapmalar önemlidir:

- Hasta kayıt ve izlem eksiklikleri: Tedavi planları, onam formları ve hasta takibi kayıtlarının eksik veya güncel olmaması.
- Uyumsuz protokoller: Klinik uygulamaların yazılı protokollerle uyumlu olmaması.
- İzlem ve geri bildirim yetersizliği: Komplike, enfeksiyon veya graft-versus-host hastalığı takibinde gecikmeler.



Denetimler sırasında çoğu merkezde benzer zorluklarla karşılaşyoruz. Belgelenme eksiklikleri, validasyon süreçlerinin yetersizliği veya izlenebilirlik zincirinde küçük kopukluklar gibi sorunlar farklı ülkelerde benzer şekilde ortaya çıkabiliyor. Ancak bu durum kalite sistemlerinin başarısız olduğu anlamına gelmez. Asıl önemli olan, bu sorunların nasıl ele alındığıdır.

Denetçi bakış açısından en önemli kriterlerden biri, bir merkezin hatalara nasıl yaklaştığıdır. Güçlü kalite kültürüne sahip merkezlerde hatalar saklanmaz; aksine açık bir şekilde raporlanır, analiz edilir ve sistematik olarak düzeltilir. Bu yaklaşım yalnızca kalite standartlarının uygulanmasını değil, aynı zamanda sürekli öğrenen bir sağlık sistemi oluşturulmasını sağlar.

Hücrel tedavi alanı son derece hızlı gelişmektedir. Özellikle immün efektör hücre tedavileri ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları, sağlık sistemlerinde daha karmaşık süreçlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu gelişmeler kalite yönetim sistemlerinin önemini daha da artırmaktadır.

Bu nedenle JACIE akreditasyonu yalnızca bir sertifika değil, merkezlerin kalite sistemlerini sürekli geliştirdikleri dinamik bir süreçtir. Denetimler bu sürecin bir parçasıdır ve merkezlerin güçlü yönlerini ortaya koyarken geliştirilmesi gereken alanları da belirlemeye yardımcı olur.

Bir denetçi olarak en olumlu izlenim bırakan merkezler genellikle aynı özellikleri paylaşır. Bu merkezlerde ekip üyeleri kalite sisteminin yalnızca bir idari gereklilik olmadığını bilir. Klinik ekip, aferez ünitesi, hücre işleme laboratuvarı ve kalite yönetimi birlikte çalışır ve ortak bir hedefe odaklanır: hasta güvenliği.

Sonuç olarak kalite yönetimi tek bir kişinin sorumluluğu değildir. Başarılı merkezlerde kalite kültürü tüm ekip tarafından sahiplenilir. Bu kültürün yerleştiği kurumlarda akreditasyon süreci yalnızca bir hedef değil, aynı zamanda sürdürülebilir bir gelişim yolculuğudur.

Bir JACIE denetçisi olarak en çok takdir ettiğimiz merkezler, hata yapmayan merkezler değil; hatalarını açıkça değerlendiren ve sistemlerini sürekli iyileştiren merkezlerdir.

Bu yaklaşım hücrel tedavi alanında hem hasta güvenliğini artıracak hem de uluslararası iş birliğini güçlendirecektir.

#### Kaynaklar

1. Ljungman, P., Passweg, J., & Andersson, B. (2019). JACIE standards for haematopoietic stem cell transplantation: Implementation and compliance review. *Bone Marrow Transplantation*, 54(6), 847–856. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0450-1>
2. Gratwohl, A., Baldomero, H., Horowitz, M., & Apperley, J. (2015). The EBMT activity survey: JACIE accreditation and quality management in cellular therapy. *Bone Marrow Transplantation*, 50(7), 905–911. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.102>
3. McGrath, E., Cornish, J., & Byrne, J. (2021). Common deviations observed during JACIE inspections and strategies for corrective action. *Cytotherapy*, 23(2), 101–110. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.10.006>
4. Aljurf, M., & Mohty, M. (2020). Ensuring quality and compliance in hematopoietic stem cell processing: Insights from JACIE inspectors. *Transfusion and Apheresis Science*, 59(6), 102907. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102907>
5. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). (2022). JACIE handbook: Standards for hematopoietic cellular therapy. Retrieved from <https://www.ebmt.org/jacie>

## Nakil Hastalarında Beslenme

Dyt. M. Refik SEZGİN

MSG- Medstar Antalya Hastanesi, Antalya

**H**ematoloji hastalarında, tanı anında %27-50 gibi geniş bir aralıkta karşımıza çıkan malnutrisyon durumu söz konusudur. Geniş yaş aralığı ve hastalık profilleri nedeni ile bu aralığın bu kadar geniş olması anlaşılabilir bir durumdur. Özellikle hipermetabolizma, sistemik inflamasyon ve tedavilerin yan etkileri ile beslenme sorunları ilerlemekte ve mortalite riskini arttırmaktadır.

Bu durum gerek tedavi tolerasyonunda zorlanma gerekse sağ kalımda birer risk faktörü olmakla beraber sıklıkla geç fark edilmekte veya göz ardı edilebilmektedir.

Nakil öncesinde ise malnutrisyon görülme oranı %10-50 arasında seyirlidir. Nakil öncesi malnutrisyon varlığı nakil süreci ve sonrasına etkileri karşımıza çıkar. aGVHD, NRM ve mortalite artış eğilimi var iken OS'da düşme olasıdır. Bu nedenle miyeloablative şartlandırma rejimine giren tüm hastalar risk grubu altında kabul edilmelidir.

Nakil sonrasında %60'lara çıkan beslenme yetersizlikleri için özellikle geriyatrik popülasyon ve allojenik nakil grubu daha fazla risk altındadır. Beslenme sorunları mevcut hastalar eksternal dönemde azalan yaşam kaliteleri ve komorbiditelerin yönetiminde zorluklar ve düşük OS ile yüksek NRM karşı karşıya kalırlar.

Süreci yönetebilmek için riskleri netleştirebilmek gerekir.

1. İatrojenik Nedenler: Bunlar tamamen tedaviden bağımsız olarak ortaya çıkabilen, kişilerin tanı dönemi geçen süreçleri, kaygı ve endişeleri, yanlış bilgi ile karşılaşmaları veya hastane yatış süreçlerinde gıda tüketiminin etkilenmesi (hastane yemeğini tüketmemek-kültürel farklılıklar vb) gibi olabilir.
2. Tedavi etkisi: Bu etkenleri de kendi içinde 2'ye ayırabiliriz.
  - a. Hazırlık rejimleri ile karşımıza çıkabilecek olan iştahsızlık, hiperosmi-disosmi-hipoguzi-disguzi, oral mukosal değişiklikler, artmış katabolizma ve sitokin değişiklikleri ile gastrointestinal hassasiyetler olabilir.
  - b. Hazırlık rejimlerine ek olarak devam eden tedavi süreçlerinde yetersiz besin alımının artması ve malabsorbsiyon sorunları da birleşerek süreci alevlendirebilir.

Tedavi sürecinde hazırlık rejimlerinin erken ve geç yan etkileri sıklıkla ve iç içe girebilmiş şekilde karşımıza çıkmaktadır.

Gerek nakil öncesi süreçleri gerekse nakil ve devam eden süreçleri olumsuz etkileme kapasitesine sahip beslenme sorunları değiştirilebilir düzeydedir. Buradaki en büyük sorunlardan birisi standartlaşmış bir yaklaşım olmamasıdır. Bu durum, klinik karar süreçlerinde farklılaştırmayı beraberinde getirmektedir. Ancak ortak görüş şu şekildedir.

Tüm hastalar risk grubunda kabul edilmelidir ve hepsi tedavi başında değerlendirilmelidir. Beslenme durum değerlendirmesi için kabul gören farklı yöntemler seçilebilir ancak burada tutarlı olmak gereklidir. Bu nedenle her defasında aynı yöntem/yöntemler ile değerlendirme yapılması gerekir. Bu süreci yönetebilmek için tüm ekibin ve hasta (gerekirse hasta yakınlarının) bilgilendirilmesi ve bir takip planı oluşturulması önerilir. Seçilen yöntem tedavi süreçle-



## Akut GVHD'de Profilaksi Yöntemlerinde Ne Gibi Değişiklikler Bizi Bekliyor?

Dr. Muzaffer KEKLİK  
Erciyes Üniversitesi, Kayseri

**A**kut greft-versus host hastalığı (aGVHD), günümüzde allojenik hematopoetik kök hücre naklinden (allo-HCT) sonra süregelen başarı hedefine önemli bir engel olmaya devam etmektedir.

Akut ve kronik GVHD'nin görülme sıklığı ve risk faktörleri benzerdir ancak aynı değildir; aGVHD, kronik GVHD gelişimi için ana risk faktörüdür. Son üç dekaddır birçok çalışma akut ve kronik GVHD gelişiminde rolü olan risk faktörlerini belirlemiştir; kök hücre tipi, donör özellikleri, hasta yaşı, DLI öyküsü, peritransplant ciddi enfeksiyon varlığı ve hazırlama rejimi.

Profilaksi uygulamalarına rağmen, nakil sonrası aGVHD görülme oranı %20-50, ağır aGVHD oranı da %15 civarındadır. Akut GVHD relaps dışı mortaliteyi ve uzun vadeli yaşam kalitesini derinden etkilediğinden, önlenmesi hâlâ karşılanmamış bir tıbbi ihtiyaç durumundadır. Patofizyolojisinde, hematopoetik olan ve olmayan hücreler tarafından antijen sunumu, hasar ilişkili moleküler patenlerin salınımıyla tetiklenen inflamasyon, ortama salınan kemokinlerin etkileri ile T hücreleri, nötrofiller ve monositler dahil olmak üzere efektör hücrelerin hedef dokulara yönlendirilmesi rol alır. Dolayısıyla ortama salınan inflamasyon tetikleyicilerinin bağışıklık sistemini harekete geçirmesi, hazırlama rejiminin yoğunluğuna bağlı olarak aGVHD gelişiminde baş rol oynar.

Akut GVHD'nin önlenmesinde en kritik konulardan biri uygun donörün seçimidir: HLA-özdeş eşleşmiş kardeşten yapılan HSCT, akut ve kronik GVHD oranlarının en düşük olduğu altın standart olmaya devam etmektedir. HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DRB1'deki HLA uyumsuzlukları, GVHD oranlarının artması ve sağkalımın azalmasıyla ilişkilidir. HLA-DQB1, HDRB3/4/5 ve diğerlerindeki uyumsuzluklar aGVHD riskini artırabilir; nonpermissif HLA-DPB1 uyumsuzluklarından kaçınılmalıdır. Akut GVHD insidansını azaltmaya yönelik diğer stratejiler ise hazırlık rejimlerine ve greft manipülasyonuna odaklanmıştır. Bu bağlamda, aGVHD'nin profilaksisi için çeşitli kontrol noktaları hedeflenebilir: alloreaktif T hücrelerinin depleasyonu, anti-homing bileşikler veya anti-sitokin tedavisi ile mikrobiyotaya müdahale gibi..

T lenfosit depleasyonu anlamında antitimosit globulin (ATG) ve transplantasyon sonrası siklofosamid (PTCy) halen en popüler araçlar olmakla birlikte; GVHD profilaksisi için bir diğer hedef, T hücrelerinin proliferasyonunu ve aktivasyonunu engelleyen kalsinöron inhibitörü

(CNI) tarafından bloke edilebilen T hücre reseptörü (TCR) sinyalidir. Tarihsel olarak, çoğu merkezde, standart GVHD profilaksi rejiminin ATG'li veya olmadan takrolimus (TAC) veya siklosporin (CSA) gibi bir CNI ile metotreksat (MTX) veya mikofenolat mofetil (MMF) gibi bir antimetabolitin eşleştirilmesi şeklinde uygulandığı görülmektedir. Rejim seçimi genellikle donör tipi, HLA uyum durumu ve hazırlama rejiminin yoğunluğu gibi faktörlere dayanmıştır. En yaygın olarak, 8/8 HLA uyumlu akraba (MRD) ve akraba olmayan (MUD) donör ile miyeloablative (MA) veya azaltılmış yoğunluklu hazırlama (RIC) rejimi uygulanan nakillerde, GVHD profilaksisi, bir kalsinöron inhibitörü (TAC veya CSA) ile birlikte MTX'ten oluşur. ATG eklenmesi konusunda çelişkili veriler mevcuttur. Örneğin ABD'de yapılan bir çalışma, akraba olmayan allo-HCT'de ATG'nin TAC/MTX'e eklenmesinin, 2-4. derece aGVHD ile orta-ağır kronik GVHD'yi azaltmasına rağmen, ilerlemesiz sağkalım ve genel sağkalımı düşürdüğü-



uygulanmasının, aGVHD'yi önlemede basit ancak etkili bir müdahale olabileceği bildirilmiştir. Aynı makalede, IL-1 $\alpha$  nötralize edici antikörlerin uygulanmasının aGVHD semptomlarını belirgin şekilde hafiflettiği ve hayatta kalma oranını artırdığı bildirilmiştir.

Özetle, CNI; MTX veya MMF ile birlikte, HLA uyumlu allo-HSCT'de standart profilaksiyi temsil etmeye devam etmektedir; diğer stratejiler ATG, PTCy, Abatacept ve greft manipülasyonuna odaklanmaktadır. aGVHD için birinci basamak tedavi kortikosteroidlerdir ve ruxolitinib standart ikinci basamak tedavidir; deneysel yaklaşımlar arasında Mikrobiyota transplantasyonu ve Mezenkimal kök hücre infüzyonu yer almaktadır. Akut GVHD profilaksisi için kullanılan diğer ajanlar arasında anti-IL2 antikörleri, CCR5 antagonistleri (Maraviroc) da bulunur, ancak sonuçları henüz belirsizdir.

#### Kaynaklar

1. Novel developments in the prophylaxis and treatment of acute GVHD Omer Jamy, Robert Zeiser, 2 and Yi-Bin Chen BLOOD 2023;142, 12
2. PTCy: The "new" standard for GVHD prophylaxis Andrea Bacigalupo, Richard Jones Blood Reviews 62 (2023) 101096
3. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Cyclophosphamide and Cyclosporin D.J. Curtis, S.S. Patil, J. Reynolds, et al. NEJM 2025; 393;3
4. Current Approaches for the Prevention and Treatment of Acute and Chronic GVHD Attilio Olivieri, Giorgia Mancini. Cells 2024, 13, 1524.

## Nakil Hastalarında IVIG: Kime, Ne Zaman, Hangi Dozda?

Dr. Nilgün EROĞLU

Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Ankara

**H**ematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN), benign ve malign hematolojik hastalıkların tedavisinde standart bir bakım yöntemi olarak uygulanmaktadır. Nakil sonrası hastalarda; gecikmiş immün rekonstitüsyon nedeniyle uzun süreli immün yetmezlik gelişir ve enfeksiyon riski artar.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli öncesi, immünglobülin (Ig) düzeyleri düşük olan hastalarda, nakil sonrası daha uzun süreli IgG düşüklüğü görülebilir ve Ig'lerin normal seviyeye gelmesi daha yavaştır. Bu bulgular, uzun süreli IgG düşüklüğünün önceden var olan B lenfosit fonksiyon bozukluğunun bir sonucu olabilir. Uzun süreli IgG düşüklüğü olan çocuklarda HKHN öncesi anlamlı derecede yüksek saptanan IL-6 ve -7 düzeyleri, B lenfosit matürasyonu ve fonksiyonu açısından gerekli olan greft için elverişsiz bir sitokin ortamını düşündürmektedir. IL-6 (B hücresi uyarıcı faktör 2) ve IL-7, T ve B lenfosit gelişimi ve fonksiyonu için düzenleyici faktörlerdir. Bu nedenle, yüksek IL-6 ve -7 seviyeleri T/B lenfosit oranını bozabilir ve B lenfosit maturasyonunu engelleyebilir. Uzun süreli IgG düşüklüğü olan çocuklarda kabul edilebilir düzeyde IgM seviyeleriyle daha geç olan IgA ve -G iyileşmesi, B lenfosit eksikliği ile birlikte, Ig izotip sınıf değişimi duraksamasını düşündürmektedir (1).

HKHN sonrası önemli ölçüde yükselen B hücre aktive edici faktör (BAFF) ve proliferasyon uyarıcı ligand (APRIL) düzeyleri uzun süreli IgG düşüklüğü hastalarda Ig izotip sınıf değiş-tirme duraklaması fikrini desteklemektedir. HKHN sonrası IgG düşüklüğü:

HKHN öncesi aşırı IL-6 ve -7 düzeylerinin B lenfositlerini immatür ve geçiş aşamalarında kalmasına Ig izotip sınıfını değiştirememenin sonucu olarak HKHN sonrası APRIL ve BAFF düzeylerinde artışa neden olabilir IgG replasmanı için kullanılan preparatların anti-BAFF antikorları içerebileceği ve çeşitli mediatörleri ve B lenfosit aktivitesini değiştirebileceği bildirilmiştir. HKHN'den hemen sonra T-yardımcı lenfositlerin düşük sayılarının da IgG düşüklüğüne katkıda bulunacağını göz önünde bulundurmak gerekir çünkü izotip sınıf değişimi için T lenfosit yardımı gereklidir. T-yardımcı lenfositlerin yokluğunda, B-lenfosit aktivasyonu esas olarak timus bağımsız antijenler tarafından indüklenir ve sonuç olarak IgM üretimi olur, ancak IgG ve -A üretimi olmaz. Bununla birlikte, CD3 ve CD33 popülasyonlarında miks kimerizmin IgG düşüklüğü ile ilişkili olduğu belirtilebilir. Tam donör kimerizmi ile birlikte akut greft versus host hastalığı (GvHH) da, IgG düşüklüğüne katkıda bulunabilir (1).

Ağır kombine immün yetmezlik, genç yaş, akut GvHH ve HKHN öncesi yüksek IL-6 seviyeleri, uzun süreli IgG düşüklüğünün gelişimi için risk faktörleridir. Kök hücre nakli öncesi ve sonrası dönemdeki sitokin seviyeleri, bağışıklık sisteminin iyileşmesini şekillendirebilir ve bazı çocuklarda kök hücre nakli sonrası uzun vadeli düşük IgG gelişimine yol açabilir.

B hücre rekonstitüsyonu genellikle allojeneik HKHN'ni takiben 6 ile 9 ay arasında gerçekleşir ve hasta daha önce GvHH geliştirmişse daha da uzun sürebilir. Serum IgG düzeylerinin iyileşmesi nakilden sonra 1 yıla kadar veya daha uzun sürebilir ve hipogammaglobulinemili hastalar kapsüllü bakteriler ve diğer mikroorganizmalarla enfeksiyon riskinde artış gösterir (2).

Anti-B hücresi antikoru rituximab ve CD19 antijenini hedef alan CART hücre tedavisi olası etki mekanizması, toplam B hücresi azalmasıdır. Tedaviler sonrasında HKHN uygulanan hastalarda hipogammaglobülinemi belirginleşmiştir (3).



nedeniyle nakil geçiren çocukları ve tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonları olan kronik GvHH hastalarını IVIG replasman tedavisi (IgRT) için potansiyel adaylar olarak belirtmektedir (3).

2009 ASBMT enfeksiyon komplikasyonlarını önleme kılavuzuna göre, bakteriyel enfeksiyon profilaksisi için rutin IVIG önerilmemektedir ve IgG<400mg/dL ile akraba olmayan HKHN geçiren yüksek riskli alıcılar IgRT için aday olabilirler. Benzer şekilde, kanserle ilişkili enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi ile ilgili en son NCCN Kılavuzları, IgG <400 mg/dL ve tekrarlayan enfeksiyonları olan allo-alıcılarında IgRT'yi önermektedir. Bu arada, bu tür risk faktörleri olmayan hastalar veya olog alıcılar IgRT için uygun değildir (3).

Japon Hematopoitik Hücre Nakli Derneği kılavuzları, tüm allojenik HKHN alıcıları için rutin IgRT'yi desteklememekte ve nakil öncesi IgG <400 mg/dL olan veya HKHN sonrası Ig geri kazanımı geciken hastalarda IgRT'nin değerlendirilmesini önermektedir.

Amerikan Alerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi çalışma grubu da yakın zamanda benzer bir öneri yayınlamıştır (IgRT'nin rutin kullanımı önermemekte, IgG<400mg/dL ile bakteriyemi veya tekrarlayan sinopulmoner enfeksiyonda önermektedir). Transplantasyon sonrası bağışıklık sisteminin yeniden yapılandırılmasını değerlendirmek için, kılavuz serum IgG'ye ek olarak CD4+ T hücre sayısının değerlendirilmesini önermektedir (3).

## Sonuç

HKHN ortamında IgRT'nin klinik verileri henüz yeterli değildir. HKHN alıcıları için yapılan bazı çalışmalar, IgRT alan hastalarda enfeksiyon insidansının daha düşük olduğunu göstermiş olsa da, bu sonuç diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır [37–42]. On yıllar önce yapılan çalışmalar, IgRT kullanımıyla CMV tedavisinde önemli bir fayda olduğunu göstermektedir. CMV tedavisi önemli ölçüde değişmiş olsa da, IgRT refrakter CMV enfeksiyonu olan hastalarda faydalı olabilir. Genel yaklaşım ve IgG<400mg/dL ile akraba olmayan HKHN geçiren yüksek riskli alıcılar IgRT için aday olabilirler.

## Kaynaklar

1. Sundin M, Remberger M, Lindqvist H, Omazic B, Sundberg B, Uzunel M, et al. Hypogammaglobulinemia in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cytokine mediated immunoglobulin isotype class switch arrest? *Pediatric Blood & Cancer*. 2015;62(5):890-6.
2. Kaya A, Berber İ, Kuku İ, Kaya E, Erkurt MA, Biçim S, et al. Prophylactic intravenous immunoglobulin use in allogeneic stem cell transplantation; does intravenous immunoglobulin affect survival, sepsis, and engraftment time? *Iraqi Journal of Hematology*. 2024;13(2):202-7.
3. Ohmoto A, Fujii S, Shultes KC, Savani BN, Einsele H. Controversies about immunoglobulin replacement therapy in HSCT recipients with hypogammaglobulinemia. *Bone marrow transplantation*. 2022;57(6):874-80.
4. Ido K, Nakane T, Okamura H, Nanno S, Nishimoto M, Hirose A, et al. High-dose polyclonal intravenous immunoglobulin therapy for refractory viral infections including viremia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. [*Rinsho ketsueki*] *The Japanese journal of clinical hematology*. 2020;61(3):215-22.
5. Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, Rafi H, Dhedin N, Lehmann B, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial. *Annals of internal medicine*. 2003;139(1):8-18.
6. Howell JE, Gulbis AM, Champlin RE, Qazilbash MH. Retrospective analysis of weekly intravenous immunoglobulin prophylaxis versus intravenous immunoglobulin by IgG level monitoring in hematopoietic stem cell transplant recipients. *American journal of hematology*. 2012;87(2):172-4.
7. Frangoul H, Min E, Wang W, Chandrasekhar R, Calder C, Evans M, et al. Incidence and risk factors for hypogammaglobulinemia in pediatric patients following allo-SCT. *Bone marrow transplantation*. 2013;48(11):1456-9.
8. Foster JH, Cheng WS, Nguyen NY, Krance R, Martinez C. Immunoglobulin prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplant. *Pediatric blood & cancer*. 2018;65(12):e27348.
9. Guo Z, Zhu J, Wang J, Wang L, Tang F, Huang H, et al. Chinese expert consensus on the application of intravenous immunoglobulin in hematological diseases. *Frontiers in Medicine*. 2025;12:1544025.
10. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Annals of hematology*. 2016;95(9):1435-55.

## Akut Graft-Versus-Host Hastalığında Tedavi Seçimi

Dr. Nurgül Özgür YURTTAŞ

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, İstanbul

**A**lojenik hematopoietik kök hücre nakli, hematolojik maligniteler ve bazı benign hastalıkların küratif tedavisinde temel yaklaşımlardan biridir. Ancak bu tedavi modalitesinin en önemli komplikasyonlarından biri olan akut graft-versus-host hastalığı (aGVHD), transplantasyon sonrası morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1,2).

Akut GVHD, donör T hücrelerinin alıcı dokularını yabancı olarak tanıyıp immün yanıt başlatması sonucu gelişen, özellikle deri, gastrointestinal sistem ve karaciğeri etkileyen sistemik bir inflamatuvar sendromdur (2,3). Günümüzde profilaktik stratejilerdeki gelişmelere rağmen, aGVHD insidansı %30–50 arasında değişmektedir (1,4).

Tedavi seçiminde temel amaç; inflamasyonu kontrol altına alırken graft-versus-leukemia etkisini mümkün olduğunca korumak ve enfeksiyon riskini en aza indirmektir (3,5). Bu nedenle aGVHD tedavisi, hastalık şiddeti, organ tutulumu, zamanlama ve tedavi yanıtına göre bireyselleştirilmelidir (5).

Akut GVHD yönetiminde ilk basamak doğru tanı ve evrelemedir. Klinik bulgular çoğu zaman tanı için yeterli olmakla birlikte, özellikle gastrointestinal ve cilt tutulumu olan olgularda biyopsi ile doğrulama gerekebilir. EBMT yaklaşımı temel alınarak hastalık, tutulu organ ve hastalık şiddetine göre grade I ile IV arasında sınıflandırılır. Bu sınıflama, doğrudan tedavi kararını belirlediği için yalnızca tanısal değil, aynı zamanda terapötik bir öneme sahiptir (6). Grade I akut GVHD genellikle izole deri tutulumu ile seyreder ve sistemik tedavi gerektirmeden kontrol altına alınabilir. Bu hastalarda topikal kortikosteroidler çoğu zaman yeterlidir. Hasta yakın takip edilmelidir. Hastalık progrese olarak daha yüksek grade hastalığa dönüşebilir (6). Orta ve ağır şiddetteki akut GVHD'de (Grade II-IV) standart tedavi sistemik kortikosteroidlerdir. EBMT 2024 kılavuzuna göre genellikle metilprednizolon 1–2 mg/kg/gün dozunda başlanır. Özellikle gastrointestinal ve hepatik tutulum varlığında daha agresif tedaviler tercih edilir. Tedavi yanıtının erken değerlendirilmesi hastalık kontrolünde kritiktir. 3–5. gün ve 7. günlerde hastalık değerlendirmesi yapılarak tedavi revizyonu erken dönemde yapılmalıdır (6, 7). Hastalık kontrolünde önemli bir kritik nokta da steroid yanıtının doğru ve zamanında değerlendirilmesidir. Eğer hasta ilk 3–5 gün içinde progresyon gösteriyorsa veya 7. gün sonunda anlamlı bir yanıt yoksa, bu durum steroid-refrakter hastalık olarak kabul edilir. Bu hasta grubunda tedavinin geciktirilmesi mortaliteyi belirgin şekilde artırdığı için, hızlı bir şekilde ikinci basamak tedavi eklenmesi önerilmektedir (6, 8). Güncel EBMT önerilerine göre steroid-refrakter akut GVHD'de birinci tercih ajan ruksolitibdir. Ruksolitib, JAK-STAT yolunu inhibe ederek sitokin aracılı inflamasyonu baskılar ve özellikle gastrointestinal ve karaciğer tutulumunda etkili bulunmuştur (9, 10).

Alternatif veya tamamlayıcı tedavi seçenekleri arasında ekstrakorporeal fotoferez (EKF), anti timosit gloubin (ATG) ve anti-sitokin tedaviler yer almaktadır. Ancak bu ajanların seçimi hastanın klinik özelliklerine, organ tutulumuna ve enfeksiyon riskine göre bireyselleştirilmelidir (6, 11-16). EKF, özellikle cilt ağırlıklı ve steroid bağımlı hastalarda etkili bir immün modülasyon yöntemidir. EKF'in en önemli avantajı, güçlü bir immün tolerans oluşturmaya rağmen derin immünsüpresyon yapmamasıdır. Bu nedenle enfeksiyon

riski diğer sistemik ajanlara kıyasla daha düşüktür. Ancak etki başlangıcının yavaş olması, özellikle hızlı progresyon gösteren gastrointestinal GVHD olgularında kullanımını sınırlayabilmektedir. Bu nedenle EKF genellikle daha kronik seyirli veya cilt ağırlıklı hastalarda tercih edilmektedir (11). Akut GVHD patogenezinde sitokin fırtınası önemli rol oynadığı için, sitokin hedefli tedaviler rasyonel bir yaklaşım sunmaktadır. İnfliksımab, özellikle gastrointestinal GVHD'de etkili olabilmektedir. Ancak burada önemli bir sınırlayıcı faktör, ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyon riskinin artmasıdır. Bu nedenle seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Tosilizumab, özellikle steroid-refrakter ve hiperinflamatuvar fenotip gösteren hastalarda olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Ancak veriler henüz sınırlıdır ve rutin kullanım için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (12, 13). Anti timosit globülin (ATG), T hücre depleasyonu yoluyla etki gösterir ve geçmişte steroid-refrakter GVHD'de daha yaygın kullanılmıştır. Günümüzde ise daha seçilmiş vakalarda tercih edilmektedir. Bunun en önemli nedeni, derin ve uzun süreli immünsüpresyona bağlı olarak enfeksiyon riskinin artmasıdır (6). Vedolizumab,  $\alpha\beta7$  integrin inhibitörü olarak özellikle gastrointestinal sistemde lenfosit migrasyonunu engeller. Bu mekanizma sayesinde bağırsak spesifik bir immün modülasyon sağlar. Steroid-refrakter gastrointestinal GVHD'de yapılan çalışmalarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir. En önemli avantajı, sistemik immünsüpresyonun sınırlı olmasıdır. Bu da enfeksiyon riskinin nispeten daha düşük olabileceğini düşündürmektedir. Abatacept, T hücre aktivasyonunda kritik rol oynayan kostimülasyon sinyallerini inhibe eder. Özellikle CD28-CD80/86 etkileşimini bloklayarak T hücre yanıtını azaltır. Başlangıçta GVHD profilaksisinde öne çıkmış olsa da, son yıllarda tedavi alanında da kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle erken dönemde immün aktivasyonu modüle etmesi nedeniyle dikkat çekmektedir. Ruksolitinib sonrası dönemde daha selektif JAK inhibitörleri geliştirilmektedir. Itasitinib, daha spesifik olarak JAK1'i hedef olarak inflamasyonu baskımlarken, hematopoietik yan etkileri azaltmayı amaçlamaktadır (14-16). Bu ajanlar halen klinik çalışma aşamasında olmakla birlikte, gelecekte daha güvenli ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri sunma potansiyeline sahiptir.

Akut GVHD tedavisinde başarı yalnızca immünsüpresif tedaviye bağlı değildir. EBMT kılavuzu, destek tedavisinin en az spesifik tedavi kadar önemli olduğunu vurgulamaktadır. Bu kapsamda enfeksiyon profilaksisi, özellikle CMV ve fungal enfeksiyonlar açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca gastrointestinal tutulum olan hastalarda beslenme desteği ve sıvı-elektrolit dengesi dikkatle yönetilmelidir.

Sonuç olarak, aGVHD tedavisinde kortikosteroidler halen birinci basamak tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, steroid-refrakter olgularda ruksolitinib günümüzde standart ikinci basamak tedavi haline gelmiştir. Gelecekte biyobelirteç temelli yaklaşımlar ve hedefe yönelik tedaviler ile daha etkin ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi beklenmektedir (6, 9, 17).

#### Kaynaklar

1. Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2017;377:2167-79.
2. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009;373:1550-61.
3. Hill GR, Ferrara JLM. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute GVHD. *Blood.* 2000;95:2754-59.
4. Jagasia MH, et al. Risk factors for acute GVHD. *Blood.* 2012;119:296-307.
5. Martin PJ. How I treat steroid-refractory acute GVHD. *Blood.* 2020;135:1630-38.
6. Penack O, et al. EBMT Handbook 2024: Graft-versus-host disease.
7. MacMillan ML, et al. Initial therapy of acute GVHD. *Blood.* 2012;119:296-307.
8. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood.* 2007;109:4119-26.
9. Zeiser R, et al. Ruxolitinib for steroid-refractory acute GVHD (REACH2). *N Engl J Med.* 2020;382:1800-10.
10. Spoerl S, et al. JAK inhibition in GVHD. *Leukemia.* 2014;28:206-14.
11. Jagasia M, et al. Extracorporeal photopheresis in GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:186-95.
12. Couriel D, et al. Infliximab for steroid-refractory GVHD. *Blood.* 2009;114:511-17.
13. Drobyski WR, et al. Tocilizumab for GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:1862-68.
14. Fløisand Y, et al. Vedolizumab in steroid-refractory GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2016.
15. Watkins B, et al. Abatacept in GVHD prevention/treatment. *J Clin Oncol.* 2021.
16. Jagasia M, et al. Itacitinib in GVHD. *Blood.* 2018.
17. Hartwell MJ, et al. MAGIC biomarkers in GVHD. *N Engl J Med.* 2017;376:529-40.

## FACT- JACIE Süreç Yönetimi: Kolaylıklar, Güçlükler

Songül TEPEBAŞI

Başkent Üniversitesi Adana Erişkin Kemik İliği Nakli ve Hücre Tedavileri Merkezi, Adana

### Akreditasyonun Önemi ve FACT-JACIE’NİN evrimi

Sağlıkta akreditasyon, bir sağlık kuruluşunun, önceden belirlenmiş kalite ve hasta güvenliği standartlarına uygunluğunun bağımsız bir kuruluş tarafından denetlenerek belgelendirilmesi sürecidir. Bu süreç, sağlık hizmetlerinin kalitesini artırmak, hasta güvenliğini sağlamak ve kurumsal performansı iyileştirmek amacıyla geliştirilmiş sistematik bir yaklaşımdır.

FACT-JACIE özelinde baktığımızda ise bu, sadece bir belge alma süreci değil, merkezimizin felsefesini dönüştüren, ekip ruhunu güçlendiren, iletişimi ve sorumluluk paylaşımını artıran kapsamlı bir yönetim sistemidir. FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy) ve JACIE (Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT), 1990’ların sonunda Kuzey Amerika ve Avrupa’da hematopoietik kök hücre nakli merkezlerinde kalite standardizasyonu ihtiyacından doğmuş ve zamanla birleşerek tek bir uluslararası standart haline gelmiştir. Snowden ve arkadaşlarının 2021’de *Bone Marrow Transplantation* dergisinde yayımlanan makalesinde vurgulandığı gibi, FACT-JACIE sürekli evrilen dinamik bir yapıdır.

FACT-JACIE’nin başarılı işleyişinin arkasında güçlü bir destek yapısı bulunmaktadır:

- **FACT-JACIE Ofisi (Barselona ve Omaha):** Merkezi yönetim, başvuru süreçlerinin koordinasyonu, denetim planlaması
- **Ulusal Temsilciler:** Her ülkede standartların yayılımını sağlayan, yerel düzenlemelerle entegrasyonu kolaylaştıran köprü görevi
- **Denetçiler:** HKHN alanında en az 5 yıl deneyimli, özel eğitim almış ve sınavla sertifikalandırılmış gönüllü profesyoneller
- **Akreditasyon Komitesi:** Deneyimli denetçilerden oluşan uzman grup, denetim raporlarını değerlendirir ve akreditasyon kararını verir
- **Standartlar Komitesi:** Yaklaşık 3 yılda bir standartların güncellenmesini sağlayan bilimsel kurul

### Peki, bu yolculuk neden önemli?

Çünkü akreditasyon, karmaşık bir tedavi sürecinde karmaşayı azaltır, fonksiyonelliği artırır, eğitimi sürekli kılar, hata ve komplikasyonları minimize eder, sonuçların izlenebilmesini sağlar ve en önemlisi uluslararası ortak bir dil oluşturur. Bu kazanımlar, hasta güvenliğini merkeze alan bir kültürün inşasını hedeflemektedir. Unutmayalım ki kalite, sadece bir belge değil, bir kültürdür.

### Akreditasyon Yolculuğu: Ana Aktörler ve Süreç Yönetimi

FACT-JACIE akreditasyonu, ortalama 18-24 ay süren stratejik bir yolculuktur. Bu yolculuğun başarısı, sürecin ana aktörlerinin net rollerle tanımlanmasına bağlıdır.



Ayrıca; FACT-JACIE akreditasyon sürecinde aktif denetçi olarak görev almak, merkezlerin başvuru ücretlerinde önemli indirimler sağlamaktadır. Akredite merkezlerde tedavi olmak isteyen uluslararası hastalar için cazibe merkezi oluşturulmasına yardımcı olan bu süreç, T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı tarafından da desteklenmektedir. Bakanlık, sağlık turizmi kapsamında gelen hastalar için akreditasyon maliyetlerinin yüzde ellisine varan oranlarda geri ödeme desteği sağlayarak merkezleri teşvik etmektedir.

### **Sonuç**

FACT-JACIE akreditasyonu zorlu ama bir o kadar da değerli bir yolculuktur. Bu yolculuk, merkezimizde hasta güvenliği odaklı, şeffaf, ölçülebilir ve sürekli iyileşen bir kalite kültürü oluşturmanın en etkili yoludur. Karşılaştığımız güçlükler, doğru stratejiler ve ekip ruhuyla aşılamayacak engeller değildir. Unutmayalım ki FACT-JACIE, sadece bir belge değil, hastalarımıza verdiğimiz değer ve mesleki mükemmeliyetçiliğimizin uluslararası bir kanıtıdır.

### **Kaynaklar**

1. Snowden, J. A., et al. (2021). Visions for a JACIE Quality Management System 4.0. *Bone Marrow Transplantation*, 56, 2876–2881.
2. JACIE Kılavuzu. (2021). Springer.
3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO). (2020). Guide to establishing a haematopoietic stem cell transplantation programme. (İlgili kalite yönetimi bölümleri).
4. Gratwohl, A., et al. (2014). Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy Europe (JACIE). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. (Bölüm 18).
5. EBMT JACIE Office. (2024). *JACIE Standards and Accreditation Manual*. 8th Edition (veya güncel versiyon).

## Pediyatrik İmmün Yetmezliklerde Hematopoietik Kök Hücre Naklinde Donör Seçimi ve Hazırlık Rejimleri

Dr. Suar ÇAKI KILIÇ

SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

**H**ematopoietik kök hücre nakli (HKHN), çocukluk çağındaki pediyatrik immün yetmezliklerin (PIY) önemli bir kısmında küratif tedavi seçeneğidir. Son yıllarda erken tanı olanaklarının artması, donör kaynaklarının çeşitlenmesi ve hazırlık rejimlerinin optimizasyonu ile transplant sonuçlarında belirgin iyileşme sağlanmıştır. Bununla birlikte nakil başarısı hâlen donör seçimi, uygun zamanlama ve bireyselleştirilmiş hazırlık rejimi stratejileriyle yakından ilişkilidir.

Güncel klavuzlarda donör seçiminde HLA tam uyumlu kardeş donör (MSD), daha düşük graft-versus-host hastalığı (GVHH) ve daha iyi genel sağkalım oranları nedeniyle altın standarttır. MSD seçimi yapıldığında HLA uygun donörün nakilden önce PIY açısından tetkikleri planlanmalı ve donörün hasta olmadığı gösterilmelidir. Bununla birlikte HLA tam uyumlu akraba dışı donör (MUD) nakillerinde elde edilen sonuçların son yıllarda belirgin şekilde iyileşmesi, bu seçeneği güçlü bir alternatif haline getirmiştir. Uygun tam uyumlu donör bulunamayan hastalarda haploidentik donör, özellikle T hücre deplesyon teknikleri ve post-transplant siklofosamid uygulamaları ile güvenli ve etkin bir seçenek olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Donör seçiminde yalnızca HLA uyumu değil; donör yaşı, CMV serolojisi, greft kaynağı ve naklin aciliyeti de belirleyici faktörlerdir.

Hazırlık rejimleri tarihsel olarak miyeloablative yaklaşımlardan, daha düşük toksisite ile yeterli engraftman sağlayan rejimlere doğru değişmiştir. Günümüzde PIY’de en sık tercih edilen yaklaşım, treosulfan veya farmakokinetik izlem eşliğinde ayarlanan busulfan ile fludarabin kombinasyonlarını içeren reduced-toxicity conditioning (RTC) rejimleridir. Bu rejimler, özellikle küçük çocuklarda ve komorbiditesi olan hastalarda daha iyi tolere edilmekte ve uzun dönem organ toksisitesini azaltmaktadır. Reduced-intensity conditioning (RIC) rejimleri, yüksek riskli veya organ rezervi sınırlı hastalarda kullanılabilmeyle birlikte, greft yetmezliği ve mikis kimerizm riskinin daha yüksek olması nedeniyle dikkatle seçilmelidir. Öte yandan, myeloablative conditioning (MAC) rejimleri güçlü engraftman sağlamakla birlikte artmış toksisite nedeniyle günümüzde daha sınırlı endikasyonlarda kullanılmaktadır.

Hastalığa özgü farklılıklar, hazırlık rejimi gereksinimini belirlemede kritik öneme sahiptir. Ağır kombine immün yetmezlikte (SCID), özellikle erken tanı alan ve enfeksiyon yükü düşük hastalarda, uygun donör varlığında hazırlık rejimi verilmeden nakil mümkün olmakla birlikte, kalıcı immün rekonstrüksiyon ve özellikle B hücre fonksiyonlarının düzelmesi açısından çoğu olguda hazırlık rejimi önerilmektedir. Kombine immün yetmezlikler (CID) ve kronik granüloamatöz hastalıkta (CGD), rezidüel immün sistem varlığı nedeniyle greft reddi riski yüksek olduğundan hazırlık rejimleri genellikle zorunludur. Hemofagositik lenfositik lenfositoz (HLH) ve immün disregülasyon sendromlarında ise inflamatuvar yük ve organ hasarı göz önüne alınarak daha düşük yoğunluklu veya düşük toksisiteli rejimler tercih edilmektedir.

Genetik alt tip, modern HKHN yaklaşımının en önemli belirleyicilerinden biridir. Özellikle DNA tamir defekti bulunan hastalarda (örneğin DCLRE1C/Artemis, Ligase IV eksikliği), alkilleyici ajanlara ve radyasyona artmış duyarlılık nedeniyle klasik yoğun hazırlık rejimleri ciddi kısa ve uzun dönem toksisiteye yol açabilmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda toksisitesi azaltılmış, bireyselleştirilmiş rejimler tercih edilmelidir.

## Sonuç

Pediyatrik immün yetmezliklerde HSCT yaklaşımında, standart protokollerde hastalık tipi, genetik özellikler ve klinik duruma göre bireyselleştirilmiş tedaviler kullanılmalıdır. Güncel yaklaşım, uygun donörün hızlı şekilde belirlenmesi, erken transplantasyon ve düşük toksisiteli ancak yeterli engraftman sağlayan hazırlık rejimlerinin kullanılması üzerine odaklanmaktadır. Bu durum hem erken dönem transplant başarısını hem de uzun dönem immün yapılanmayı belirleyen temel faktörleri oluşturmaktadır.

## Kaynaklar

1. Lankester AC, Albert MH, Booth C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity: EBMT/ESID guidelines. *Bone Marrow Transplant*. 2021.
2. Slatter MA, Rao K, Amrolia P, et al. Treosulfan-based conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency. *Blood*. 2011;117(16):4367–4375.
3. Sykora KW, et al. Treosulfan-based conditioning versus busulfan-based conditioning in pediatric HSCT. *Bone Marrow Transplant*. 2023.
4. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 2014;371(5):434–446.
5. Haddad E, Logan BR, Griffith LM, et al. SCID transplantation: donor source and conditioning impact. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1418–1429.
6. Marsh RA, Rao MB, Gefen A, et al. Reduced-intensity conditioning improves survival in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2010;116(26):5824–5831.
7. Burroughs LM, Storb R, Leisenring WM, et al. Treosulfan-based reduced-toxicity conditioning in pediatric transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):1996–2003.
8. Cavazzana M, Fischer A. Hematopoietic stem cell transplantation and gene therapy in primary immunodeficiencies. *Blood*. 2018;131(12):1353–1361.
9. Slatter MA. Personalized hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Front Pediatr*. 2023.

## Transplantasyon Sonrası Demir Şelasyonu

Dr. Tarık Onur TIRYAKI

SBÜ Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

**A**llogeneik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN), yüksek riskli hematolojik malignitelerin tedavisinde küratif potansiyeli en yüksek modalitedir. Ancak nakil öncesi ve sonrası süreçte gelişen komplikasyonlar, nakil başarısını ve nakil ilişkili mortaliteyi doğrudan etkilemektedir. Bu komplikasyonlar arasında sekonder demir yüklenmesi, multisistemik toksisitesi ve oksidatif stres üzerindeki katalizör rolü nedeniyle son yıllarda üzerinde en çok durulan akademik konulardan biri haline gelmiştir. Alıcılarının büyük çoğunluğu, tanı anından nakil sonrasına kadar geçen süreçte yoğun eritrosit süspansiyonu transfüzyonuna maruz kalmaktadır. Her bir ünite ES, vücudun fizyolojik atılım kapasitesinin (günlük ~1-2 mg) çok üzerinde, yaklaşık 200-250 mg elementer demir içerir. Nakil öncesi ferritin düzeyinin >1000 ng/mL olması, nakil sonrası non-relaps mortaliteyi (NRM) göstermede bağımsız bir risk faktörüdür (1,2).

Patofizyolojik Mekanizmalar: Labil Plazma Demiri ve Oksidatif Stres

Demir yüklenmesinin sitotoksik etkisi, transferrin bağlama kapasitesinin aşılmasıyla ortaya çıkan Labil Plazma Demiri (LPI) ve Labil Hücrel Demir (LCI) üzerinden görülmektedir (3).

- Fenton ve Haber-Weiss Reaksiyonları: Serbest demir, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu katalize eder.
- Hücrel Hasar: ROS, lipid peroksidasyonuna, mitokondriyal disfonksiyona ve DNA kırılmalarına yol açarak doğrudan parankimal organ hasarına (karaciğer, kalp, pankreas) neden olur.

### Klinik Komplikasyonlar

#### Enfeksiyon Riski

Demir, *Aspergillus* ve *Mucorales* gibi fungal patojenlerin yanı sıra birçok bakteri için temel bir büyüme faktörüdür. *Pullarkat* tarafından yapılan çalışmalar, yüksek ferritin düzeylerinin nakil sonrası invaziv fungal enfeksiyon insidansı ile doğrudan korele olduğunu kanıtlamış, nakil sonrası serum ferritin düzeyinin >1000 ng/mL olmasının, invaziv fungal enfeksiyon riskini anlamlı düzeyde artırdığı (Hazard Ratio: 2.1 - 3.5) raporlanmıştır (2).

#### Veno-Oklüzif Hastalık (VOD/SOS) ve GVHH

Yüksek pre-transplant ferritin seviyeleri, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (VOD) için prediktif bir değer taşır. Ayrıca, oksidatif stresin doku hasarını (hazırlama rejimi kaynaklı) artırarak, donör T-hücrelerinin aktivasyonunu ve dolayısıyla Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) şiddetini tetiklediği hipotezi güncelliğini korumaktadır (3,4,5).

#### Organ Spesifik Hasarlar

- Hepatik: Karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) >7 mg/g olması, ilerleyici fibrozis ile ilişkilidir.
- Kardiyak: Demir birikimi ventriküler disfonksiyon ve aritmilere yol açar (T2\* MR <20 ms kritik eşiktir).

### Tanısal Yaklaşım ve İzlem

Demir yüklenmesinin değerlendirilmesinde altın standart karaciğer biyopsisi olsa da, nakil sonrası trombositopeni ve kanama riskleri nedeniyle non-invaziv yöntemler tercih edilir. Güncel kılavuzlar, nakil sonrası 6. ve 12. aylarda demir parametrelerinin değerlendirilmesini önermektedir (6,7):

- Serum Ferritini: Kolay ulaşılabilir ancak akut faz reaktanı olması nedeniyle nakil sonrası inflamatuvar süreçlerde yanıltıcı olabilir.
- Karaciğer T2 MR: LIC ölçümünde biyopsiyeye eşdeğer güvenilirlik sunar.
- Hepsidin Düzeyi: Gelecekte tedavi yanıtını izlemede potansiyel bir biyobelirteç olarak görülmektedir.

### Tedavi Stratejileri ve Şelasyon Tedavisi

#### Terapötik Flebotomi

Hb >11 g/dL olan ve GVHH kontrolü sağlanmış hastalarda altın standarttır. Genellikle 2-4 haftada bir 250-500 ml kan alımı (veya eritrosit aferezi) önerilir (7,8).

#### Farmakolojik Şelasyon

Transfüzyon bağımsızlığına rağmen ferritin düzeyi >1000 ng/mL olan veya anemisi/düşük kemik iliği rezervi nedeniyle flebotomi yapılamayan hastalarda endikedir (7-9).

- Deferasiroks (DFX): En sık tercih edilen oral ajandır. *TELESTO* çalışması (2019), demir şelasyonunun olaysız sağkalım (EFS) üzerindeki olumlu etkilerini göstermiştir. Günlük 10-20 mg/kg dozda başlanması ve renal/hepatik fonksiyonların izlenmesi önerilir. Günde tek doz oral uygulama avantajı sağlar. *TELESTO* çalışması (2019), DFX kullanımının allo-HKHN sonrası olaysız sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağladığını gösteren ilk prospektif çalışmadır (9-11).
- Deferoksamin (DFO): Parenteral uygulama zorluğu nedeniyle genellikle ikinci basamak veya ağır yüklenme durumlarında kullanılır.
- Deferipron (DFP): Kardiyak demir temizliğinde etkili olsa da, nakil sonrası dönemde agranülositoz riski nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

### Sonuç ve Klinik Öneri

Allo-HKHN sonrası demir şelasyonu, sadece biyokimyasal bir düzeltme değil, aynı zamanda sağkalımı etkileyen, "post-transplant uzun dönem takip" protokollerinin ayrılmaz bir parçasıdır. Tedaviye başlama zamanı, hastanın greft durumu ve eşlik eden komplikasyonları (örneğin kalsinörin inhibitörü kullanımıyla artan nefrotoksisite riski) göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Şelasyon tedavisi sadece organ hasarını önlemekle kalmaz, aynı zamanda enfeksiyon ve GVHH gibi nakil ilişkili mortalite unsurlarını modifiye etme potansiyeline sahiptir. Gelecekteki çalışmalarla mevcut verilerin desteklenmesi önem teşkil etmektedir.

### Kaynaklar

1. NS Majhail et al. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2008) 41, 997-1003.
2. Vinod Pullarkat. Iron Overload in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Advances in Hematology* Volume 2010, Article ID 345756, 12 pages.
3. Alessandro Isidori et al. Iron Toxicity and Chelation Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (2021) 371\_379.
4. Federica Pilo and Emanuele Angelucci. Iron Toxicity and Hemopoietic Cell Transplantation: Time to Change the Paradigm. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2019; 11; e2019030.
5. H.Joachim Deeg et al. Iron Overload, Hematopoietic Cell Transplantation, and Graft-versus-Host Disease. *Leuk Lymphoma*. 2009 October ; 50(10): 1566-1572.
6. Philippe Armand et al. Iron Overload in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Outcome: A Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 20 (2014) 1238e1257.
7. NS Majhail et al. A Prospective Study of Iron Overload Management in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Survivors. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 832-837 (2010).
8. Eline M.P. Cremers et al. A prospective non-interventional study on the impact of transfusion burden and related iron toxicity on outcome in myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *LEUKEMIA & LYMPHOMA* 2019, VOL. 60, NO. 10, 2404-2414.
9. P Armand et al. Pre-transplantation iron chelation in patients with MDS or acute leukemia and iron overload undergoing myeloablative allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013 January ; 48(1): 146-147.
10. Sonja Essmann et al. Iron Chelation with Deferasirox Suppresses the Appearance of Labile Plasma Iron During Conditioning Chemotherapy Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy* 29 (2023) 42.e1\_42.e6.
11. Erden Atilla et al. Current Review of Iron Overload and Related Complications in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Turk J Hematol* 2017;34:1-9.

## Akciğer Graft Versus Host Hastalığı: Nasıl Tedavi Edelim?

Dr. Zeynep Arzu YEĞİN

Gazi Üniversitesi, Ankara

**K**ronik graft versus host hastalığı (GvHH) allojeneik hematopoetik kök hücre nakli (AHKHN) sonrası sık görülen ve birçok sistemi etkileyebilen önemli bir komplikasyondur. Alıcı-verici seçiminde yaşanan gelişmeler, indirgenmiş yoğunlukta hazırlama rejimleri ve yeni immunsupresif profilaksi/tedavi yaklaşımlarına rağmen, kronik GvHH nakil sonrası %30-70 hastada görülmekte, yüksek morbidite ve mortalite riski taşımaktadır. Akciğer GvHH görece nadir görülmekle birlikte, neden olduğu ağır klinik tablo ve yüksek mortalite riski nedeniyle erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır (1).

Akciğer GvHH; obstrüktif, restriktif veya her ikisinin kombinasyonu ile karakterize solunum yetmezliğine neden olabilmektedir. En iyi tanımlanmış ve en sık görülen akciğer GvHH tipi obstrüktif solunum yetmezliği ile seyreden bronşiyolitiss obliterans sendromudur (BOS). Diğer klinik fenotipler arasında restriktif solunum yetmezliği ile seyreden interstisyel akciğer hastalığı da bulunmaktadır (1).

Bronşiyolitiss obliterans sendromu; genellikle solunum yetmezliği ile sonuçlanan, tedaviye dirençli ve ilerleyici bir küçük hava yolu hastalığıdır. Tanıda solunum fonksiyon testi (SFT) kullanılmaktadır. Nakil sonrası SFT izlemi yapılmadığı takdirde, tanısız gecikme ve tedavi başarısızlığı görülebilmektedir. Bu nedenle AHKHN sonrası seri SFT izlemi büyük önem taşımaktadır; bu sayede hasta henüz asemptomatik evrede iken tanı konulabilmekte ve tedaviye erken dönemde başlanabilmektedir. Akciğer GvHH'nın standart bir tedavisi olmakla birlikte genellikle inhaler/sistemik kortikosteroid ve Azitromisin/Montelukast kombinasyonu ile tedaviye başlanmaktadır. Tedavide kullanılan yeni ilaçların önemli toksisite potansiyeli barındırdığı, buna karşın yanıt oranlarının düşük olduğu görülmektedir. Bunun nedeni, yüksek olasılıkla, akciğer GvHH'nın temelinde yatan immunopatolojik mekanizmaların tam olarak aydınlatılamamış olmasıdır (1).

Avrupa Solunum Derneği [European Respiratory Society (ERS)] ve Avrupa Kan ve Kemik iliği Nakli Derneği [European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)] kılavuzu temelinde akciğer GvHH tedavi seçenekleri aşağıda başlıklar halinde detaylandırılmıştır.

### **Inhaler Kortikosteroid ve Uzun Etkili $\beta$ Agonist**

Bronşiyolitiss obliterans fenotipindeki akciğer GvHH'da hastanın almakta olduğu konvansiyonel immunsupresif tedaviye (İST) inhaler kortikosteroid ve/veya uzun etkili  $\beta$  agonist eklenmesi önerilmektedir. Inhaler kortikosteroid ve/veya uzun etkili  $\beta$  agonist tedavisinin etkinliğine dair çalışma sayısı yeterli olmamakla birlikte, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi obstrüksiyonla seyreden diğer hastalık gruplarında yapılan gözlemsel çalışmalarda da gösterildiği gibi, özellikle birinci saniedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV<sub>1</sub>) üzerindeki olumlu etkileri ve düşük enfeksiyon riski dikkate alındığında, uygun bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte tedavi süresine dair kesin bir öneri bulunmamaktadır. Tedavinin birinci ayında kontrol spirometri yapılması ve ilerleyici bulgular gözlemlendiğinde tedaviye alternatif ilaçların eklenmesi önerilmektedir. Bronşiyolitiss obliterans sendromunun hastaların çoğunda geri dönüşümsüz akciğer hasarına yol açtığı düşünüldüğünde, tedavi süresi ve uzun dönem bronkodilatatör kullanımının olası etkileri konusunda geniş çalışmalara gereksinim bulunmaktadır (1-8).





**18. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve  
Hücreyel Tedaviler Kongresi  
16 - 18 Nisan 2026, Antalya**

38. Gao F et al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Med* 2018;12:224–228.
39. Vogl UM et al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 2013;95:623–628.
40. Redel-Montero J et al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:3023–3025.
41. Soubani AO et al. Lung transplantation following hematopoietic stem cell transplantation: report of two cases and systematic review of literature. *Clin Transplant* 2014;28:776–782.
42. Kwok WC et al. Rapid versus gradual lung function decline in bronchiolitis obliterans syndrome after haematopoietic stem cell transplantation is associated with survival outcome. *Respirology* 2019;24:459–466.

# 18.

Ulusal  
Kemik İliği  
Transplantasyonu ve  
Hücreyel Tedaviler  
Kongresi

17 - 19 Nisan 2025, ANTALYA

■ **Bildiri Özetleri**  
Sözel Bildiriler



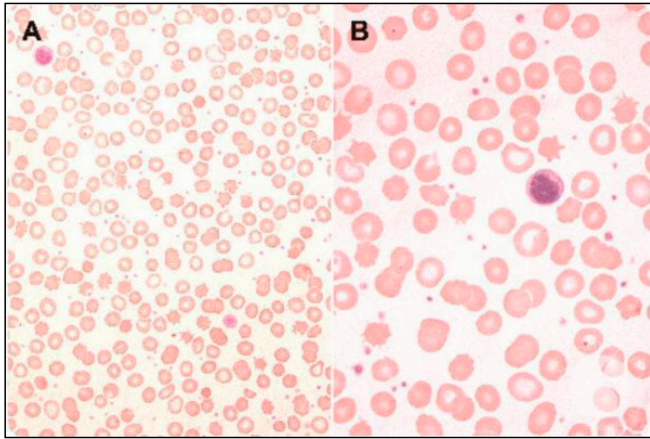






## Kaynaklar

- 1-) Rozmus, J., Mallhi, K., Ke, J. et al. Functional hyposplenism after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 50, 1343–1347 (2015).
- 2-) Zora R. Rogers, Winfred C. Wang, Zhaoyu Luo, Rathi V. Iyer, Eglal Shalaby-Rana, Stephen D. Dertinger, Barry L. Shulkin, John H. Miller, Bea Files, Peter A. Lane, Bruce W. Thompson, Scott T. Miller, Russell E. Ware, for the BABY HUG Investigators; Biomarkers of splenic function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG Trial. Blood 2011; 117 (9): 2614–2617
- 3-) Knecht, H., Jost, R., Gmür, J., Burger, J. and Fehr, J. (1988), Functional hyposplenism after allogeneic bone marrow transplantation is detected by epinephrine stimulation test and splenic ultrasonography. European Journal of Haematology, 41: 382-387.
- 4-) Cuthbert RJ, Iqbal A, Gates A, Toghiani PJ, Russell NH. Functional hyposplenism following allogeneic bone marrow transplantation. Journal of Clinical Pathology. 1995 Mar;48(3):257-259. DOI: 10.1136/jcp.48.3.257. PMID: 7730489; PMCID: PMC502466.
- 5-) Picardi, M., Sella, C. & Rotoli, B. Spleen sizing by ultrasound scan and risk of pneumococcal infection in patients with chronic GVHD: preliminary observations. Bone Marrow Transplant 24, 173–177 (1999). <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1701861>



Görsel 1. periferik yaymada hiposplenizm bulguları

**Tablo 1.** Demografik veriler, hematolojik hastalıklar, donör tipi, donör–alıcı cinsiyet ve kan grubu uyumu, hemogram bulguları ile kronik GVHD hastalarında hastalık evresi ve uygulanan anti-GVHD tedavileri

Özellik / Klinik özellik	Değer veya n (%)
Toplam hasta sayısı	12
Kadın, n (%)	4 (%33,3)
Erkek, n (%)	8 (%66,7)
Tanı yaşı, ortalama	38
Nakil yaşı, ortalama	39
<b>Hematolojik hastalıklar, n (%)</b>	
AML	5 (%41,7)
MDS	3 (%25)
NHL	2 (%16,7)
HL	1 (%8,3)
<b>Donör tipi, n (%)</b>	
MRD	5 (%41,7)
MUD	1 (%8,3)
MMUD	1 (%8,3)
Haplo	2 (%16,7)
<b>Donör–alıcı cinsiyet uyumu, n (%)</b>	
Kadın → Erkek	5 (%41,7)
Diğer	4 (%33,3)
<b>Donör–alıcı kan grubu uyumu, n (%)</b>	
Uyumlu	5 (%41,7)
Majör uyumsuz	3 (%25)
Minör uyumsuz	2 (%16,7)
<b>Hemogram bulguları</b>	
Lökosit ( $\times 10^9/L$ )	9,9 (5,6–17,3)
Nötrofil ( $\times 10^9/L$ )	4,4 (2,6–8)
Lenfosit ( $\times 10^9/L$ )	3,9 (1,5–7,8)
Hemoglobin (g/dL)	11,9 (12–16)
Trombosit ( $\times 10^9/L$ )	377 (159–548)
<b>Kronik GVHD global evre, n (%)</b>	
Evre 1 (Hafif)	2 (%22,2)
Evre 2 (Orta)	4 (%44,4)
Evre 3 (Ağır)	3 (%33,3)
<b>Anti-GVHD tedavileri, n (%)</b>	
Mikofenolat mofetil	7 (%58,3)
Steroid	6 (%54,5)
Ruxolitinib	5 (%41,7)
Imatinib	4 (%33,3)
Ekstrakorporeal fotoferez (ECP)	3 (%25)

MRD: matched related donor; MUD: matched unrelated donor; MMUD: mismatched unrelated donor; haplo: haploidentik nakil  
 Hastaların bir kısmı birden fazla anti-GVHD tedavisi almıştır.

**Tablo 2.** Hiposplenizm durumuna göre hematolojik, periferik yayma, klinik ve görüntüleme bulguları

Bulgular	Hiposplenizm (+) n=7	Hiposplenizm (-) n=5	p
Trombositoz	1 (%33,3)	2 (%33,3)	1
Howell-Jolly cisimciği	2 (%66,7)	2 (%40)	1
Akantositoz	2 (%66,7)	2 (%40)	1
Görüntüleme bulgusu	2 (%100)	1 (%20)	0,143
Sık enfeksiyon	1 (%14,3)	3 (%60)	1

p değerleri Fisher exact iki taraflı test ile hesaplanmıştır.





















































# 18.

Ulusal  
Kemik İliği  
Transplantasyonu ve  
Hücreyel Tedaviler  
Kongresi

17 - 19 Nisan 2025, ANTALYA

■ **Bildiri Özetleri**  
Poster Bildiriler

























rağmen metabolik düzelme sağlanması, minimal donör hematopoiezisnin dahi sistemik TP aktivitesi için yeterli olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık Olgu 2'de başlangıçta tam kimerizm elde edilmesine rağmen ileri hastalık evresi ve komplikasyonlar mortalite ile sonuçlanmıştır. Bulgularımız, metabolik rekonstrüksiyon sağlanabilse dahi klinik sonuçların hastalık evresi ve organ hasarının geri dönüşebilirliği ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. MNGIE hastalarında erken tanı ve uygun zamanda transplant kararı prognoz açısından kritik öneme sahiptir.

**Anahtar kelimeler:** MNGIE, allojenik hematopoietik kök hücre nakli

## ■ Pediatrik Konular

**P-21**

**Referans Numarası: 74**

### DOĞUMSAL METABOLİK HASTALIKLARDA KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

**Gizem Zengin Ersoy, Suar Çakı Kılıç, Begüm Şirin Koç, Dilşad Koca, Murat Elli**

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Ve Çocuk Kök Hücre Nakli Kliniği*

**Giriş:** Kalıtsal metabolik hastalıklar, progresif nörolojik ve sistemik tutulumla seyreden, yüksek morbiditeye sahip nadir hastalıklardır. Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), donör kaynaklı enzim üretimi yoluyla hastalık progresyonunu durdurabilen potansiyel küratif bir tedavi seçeneğidir. Erken nakil zamanlaması klinik sonuçlar açısından kritik öneme sahiptir.

**Amaç:** Merkezimizde metabolik hastalık tanısıyla HKHN uygulanan hastaların nakil özelliklerini ve klinik sonuçlarını değerlendirmek.

**Yöntem:** Metabolik hastalık nedeniyle HKHN yapılan 7 pediatrik hasta retrospektif olarak analiz edildi. Demografik özellikler, donör tipi, hazırlık rejimi, engraftman süresi, graft-versus-host hastalığı (GVHH), transplant ilişkili mortalite (TRM) ve metabolik yanıt değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların 5'ini erkek, 2'si kızdı. Tanılar arasında adrenolökodistrofi (n=3), metakromatik lökodistrofi (n=1), fukosidoz (n=1), mukopolisakkaridoz tip I (n=1) ve mukolipidoz (n=1) yer almaktaydı. Medyan nakil yaşı 4,46 yıl olup tanı-nakil arası medyan süre 2,9 ay idi. Donör dağılımı MSD (n=3), MUD (n=3) ve tam uyumlu anne (n=1) şeklindeydi. Medyan nötrofil ve trombosit engraftmanı sırasıyla 11 ve 15. günlerde gerçekleşti. Evre II ve üstü akut GVHH %42 oranında görülürken, kronik GVHH %14 (n=1) idi. Bir hasta nakil sonrası 75. Günde GVHH ve sepsis nedeniyle kaybedildi. TRM %14 olarak saptandı. Medyan 19 aylık izlemde genel sağkalım %86 idi. Hastaların 3'ünde tam, 3'ünde parsiyel metabolik yanıt elde edildi.

**Sonuç:** Metabolik hastalıklarda HKHN, kabul edilebilir toksisite ve yüksek sağkalım oranları ile etkili bir tedavi seçeneğidir. Tanı sonrası erken dönemde planlanan nakil klinik sonuçları olumlu yönde etkileyebilir.

**Anahtar kelimeler:** doğumsal metabolik hastalık, hematopoietik kök hücre nakli

#### Kaynaklar

- 1) Tan EY, Boelens JJ, Jones SA, Wynn RF. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Inborn Errors of Metabolism. *Front Pediatr*. 2019 Oct 25;7:433. doi: 10.3389/fped.2019.00433. PMID: 31709204; PMCID: PMC6824291.
- 2) Greco R, Ruggeri A, McLornan DP, Snowden JA, Alexander T, Angelucci E, Averbuch D, Bazarbachi A, Hazenberg MD, Kalwak K, Kenyon M, Mekelenkamp H, Neven B, Pedrazzoli P, Peric Z, Rissitano AM, Sánchez-Ortega I, Ciceri F, Sureda A. Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations. *Bone Marrow Transplant*. 2025 Nov;60(11):1499-1525. doi: 10.1038/s41409-025-02701-3. Epub 2025 Sep 9. PMID: 40926035; PMCID: PMC12583170.

**Tablo 1.** Metabolik Hastalık Nedeniyle HKHN Yapılmış Hastaların Özellikleri

Hasta No	Tanı	Genetik Mutasyon	Tanı Öncesi Organ Tutulumu	Tanı Öncesi Nörometabolik Durum	Metabolik Yanıt	Nakil ilişkili morbidite	Son Durum
Hasta 1	Metakromatik Lökodistrofi	c.827C>T homozigot	MSS	nöromotor gerilik	tam	yok	yaşiyor
Hasta 2	Adrenolökodistrofi	IVS1-1G>T, c.901-1G>T hemizigot	yok	çok düşme	parsiyel	GVHH (evre3)	yaşiyor
Hasta 3	Fukosidoz	FUCA1 homozigot	Göz, MSS	MR, BGG, strabismus	tam	yok	yaşiyor
Hasta 4	Mukopolisakkaridoz	IDUA (homozigot)	MSS, kardiyak	NMG, BGG	tam	GVHH (evre1)	yaşiyor
Hasta 5	Adrenolökodistrofi	ABCD1 VUS	MSS, işitme	konvülsyon, ajitasyon	yok	GVHH, sepsis	vefat
Hasta 6	Mukolipidoz Tip-1	GNPTAB homozigot	MSS, nöromotor sistem	NMG, BGG	parsiyel	yok	yaşiyor
Hasta 7	Adrenolökodistrofi	ABCD1 c1849c >p(Arg617C>S)	MSS	normal	parsiyel	GVHH (evre4)	yaşiyor

## ■ Minimal Kalıntı Hastalık, Tolerans, Kimerizm ve Bağışıklık Sulandırması

**P-22**

**Referans Numarası: 78**

### ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI MRD POZİTİF B-ALL'DE BLİNATUMOMAB VE DONÖR LENFOSİT İNFÜZYONU İLE SAĞLANAN MOLEKÜLER REMİSYON: OLGU SUNUMU

**Yunus Çatma<sup>1</sup>, Elif Aksoy<sup>2</sup>, Ulviyya Hasanazed<sup>1</sup>, Tuğba Usta Sarı<sup>1</sup>, Fahmi Hindilerden<sup>2</sup>, Mustafa Murat Özbalak<sup>1</sup>, İpek Yönel Hindilerden<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*

*<sup>2</sup>Sbü Hamidiye Tıp Fakültesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Suam, Hematoloji Kliniği*

**Giriş:** Allogenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN), yüksek riskli B-ALL'de küratif tedavi kabul edilmektedir. Nakil sonrası dönemde ortaya çıkan minimal kalıntı hastalık (MRD) pozitifliği, hematolojik relapsın güçlü bir prognostik belirteçidir. Bu nedenle MRD'nin erken saptanması, hematolojik relaps gelişmeden önce uygulanabilecek pre-emptif immünoterapötik yaklaşımların planlanması açısından kritik önem taşımaktadır. CD19'u hedefleyen bispesifik T-hücre yönlendirici antikor olan Blinatumomab (Blna) ile donör lenfosit infüzyonunun (DLI), graft-versus-lösemi etkisini güçlendirerek MRD eradikasyonunda etkili olduğu bildirilmiştir. Bu yazıda, AHKHN sonrası MRD pozitifliği gelişen ve Blna ve DLI kombinasyonu sonrasında moleküler remisyona elde edilen bir B-ALL olgusu sunulmaktadır.

**Olgu:** 22 yaşında erkek hastaya B semptomları, hepatosplenomegali varlığı (karaciğer 280 mm, dalak 200 mm), lenfopeni ve LDH yüksekliği nedeni ile yapılan karaciğer insizyonel biyopsisinde CD10, TDT, Pax-5 kuvvetli (+) ALL, kemik iliği biyopsisinde CALLA(+) B-ALL tanısı konuldu. Tanıda genetik ve moleküler risk faktörü olmayan ve MSS tutulumu olmayan hastada Hyper-CVAD 1B sonrası morfolojik tam yanıt (TY1) elde edildi. Profilaktik intratekal uygulamaları ve Hyper-CVAD 3A ve kranial ışınlama sonrasında Flu/Bu+posttransplant siklofosamid hazırlama rejimi ardından 23 yaşında erkek kardeşinden haploidentik allogeneik periferik kök hücre (Haziran 2024) uygulandı. +13 nötrofil, ve +28 trombosit engraftmanı olan ve erken dönemde CMV viremisi ile tedavisi düzenlenen hastanın 1.ayda yapılan kemik iliği biyopsisinde %7-8 TDT pozitifliği olan minimal ALL infiltrasyonu, dalak 140 mm, karaciğer 180 mm (Kl ve periferik kan tam kimerik) saptandı. +36.günde kemik iliğinde MRD düzeyi pozitif (2x10<sup>-4</sup>) saptandı. +63.günde takrolimus kesildi Blna+DLI protokolü başlandı (takrolimus ile ilk DLI arası 6 hafta olarak planlandı). 2.Blna+1.DLI (5x10<sup>5</sup>/kg) sonrasında kemik iliği flow MRD:1x10<sup>-4</sup> (1.308.029 hücrede) saptandı. +153.günde 3.Blna+2.DLI (10x10<sup>5</sup>/kg) uygulandı. 3.Blna+2.DLI sonrasında karaciğer ve dalak non-palpabl saptandı. karaciğer transaminazları 10 kat yüksek olması üzerine Blna+DLI devam edilmedi. DLI ilişkili ortaya çıkan kronik GVHH cilt+kc tutulumu nedeni ile başlanan steroidle tam yanıt elde edildi. Nakil 1.yılında kemik iliği flow MRD:1x10<sup>-4</sup> (1.875.383 hücrede), tam kimerik ve remisyonda saptandı. Naklin 18.ayında kemik iliği flow MRD < 1x10<sup>-4</sup> (1.848.915 hücrede) olarak negatif saptandı. Hasta halen remisyonda olarak nakil polikliniğinden takip edilmektedir.

**Sonuç:** Blna ve DLI tedavisinin birlikte uygulanması AHKHN sonrasında MRD pozitifliği olan CALLA (+) B-ALL tanılı olguda anti-lösemik etki

göstermiştir. Bu yaklaşımın güvenilirliği ve etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesi için daha geniş hasta serilerine ihtiyaç vardır

**Anahtar kelimeler:** B-ALL, Allojenik kök hücre nakli, Minimal kalıntı hastalık, Blinatumomab

■ Akut Lösemi

P-23

Referans Numarası: 89

**RASBURİKAZ İLİŞKİLİ OKSİDATİF HEMOLİZ: T-ALL OLGUSUNDA GEÇ TANI ALAN G6PD EKSKİKLİĞİ**

Naciye Şirvan<sup>1</sup>, Derya Kılıncı Özlü<sup>2</sup>, Yahya Büyükaşık<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliği, oksidatif stres oluşturan ilaçlar ve ağır hastalık durumlarında tetiklenebilen Coombs negatif hemolitik aneminin önemli nedenlerinden biridir [1]. Tümör lizis sendromu (TLS) riski yüksek hematolojik malignitelere sıklıkla kullanılan rasburikaz, ürik asidin metabolizması sırasında hidrojen peroksit oluşumuna yol açarak eritrositlerde oksidatif hasar, intravasküler hemoliz ve methemoglobinemiye neden olabilmeye nadir ancak hayatı tehdit edici bir ajandır [2]. Özellikle tanı almamış G6PD eksikliği olan hastalarda bu komplikasyonlar daha ağır seyredebilir [3].

**Olgu:** Elli sekiz yaşında erkek hasta; eklem ağrıları, halsizlik, gece terlemesi, iştahsızlık ve kilo kaybı şikayetleri ile başvurdu. Yapılan görüntülemelerde sol plevral efüzyon ve sol supraklavikular lenfadenopati saptanması üzerine ileri tetkik edildi. Lenf nodu biyopsisi ve kemik iliği biyopsisinde T hücre fenotipinde akut lenfoblastik lösemi ile uyumlu diffüz blastik hücre infiltrasyonu izlendi. PET-BT’de yaygın metabolik aktif hastalık, hepatosplenomegali ve kemik iliği tutulumu saptandı.

Tümör lizis sendromu riski nedeniyle yoğun hidrasyon ve ürik asit düşürücü tedavi ile birlikte rasburikaz başlandı. İki gün sonra siklofosamid ve metilprednizolon içeren kemoterapi protokolü uygulandı. Rasburikaz tedavisini takiben 48 saat içerisinde hemoglobin düzeyinde belirgin düşüş, indirekt hiperbilirubinemi ve hemoliz bulguları gelişti. Laboratuvar incelemesinde total bilirubin 10.15 mg/dL, indirekt bilirubin 8.7 mg/dL ve laktat dehidrogenaz yüksek saptandı. Direkt ve indirekt Coombs testleri negatif olarak sonuçlandı.

Koyu renkli idrar (Resim 1), belirgin hemoglobin düşüşü ve yüksek anyon açıklığı metabolik asidoz gelişmesi üzerine ileri değerlendirme yapıldı. Tanı anında laktat düzeyi 11 mmol/L ve methemoglobin düzeyi %7.8 olarak ölçüldü. İdrar tetkikinde eritrosit izlenmemesine rağmen hemoglobinüri saptandı. Periferik yaymada belirgin anemi ve polikromazi izlenirken şistosit saptanmadı. Yaymada Heinz cisimcikleri ve eritrosit inklüzyonlarının yanı sıra oksidatif hemoliz ile uyumlu tipik bite hücreler ve blister hücreler görüldü (Resim 2). Bulgular mikroanjiyopatik hemolitik anemi lehine olmayıp oksidatif hemoliz ile uyumlu olarak değerlendirildi [4].

TLS ve sınırdaki takipne nedeniyle hasta yoğun bakım ünitesine devr alındı ve febril seyir üzerine geniş spektrumlu antibiyoterapi başlandı. Rasburikaz tedavisi kesildi ve destek tedavisi uygulandı. Klinik, laboratuvar ve periferik yayma bulguları birlikte değerlendirildiğinde rasburikaz sonrası gelişen Coombs negatif hemolitik anemi ve methemoglobinemi ile seyreden oksidatif hemoliz tablosu düşünüldü. Etiyolojik açıdan G6PD eksikliği şüphesi ile hemoliz tablosu düzeldikten sonra enzim aktivite testi gönderildi ve sonucu beklenmektedir. İzlemede destek tedavisi ile klinik ve hemodinamik stabilizasyon sağlandı.

**Tartışma:** Rasburikaz, ürik asidi allantoin’e dönüştürürken oluşan hidrojen peroksit nedeniyle özellikle G6PD eksikliği olan hastalarda oksidatif stres, intravasküler hemoliz ve methemoglobinemiye yol açabilir [2]. Coombs negatif hemoliz, indirekt hiperbilirubinemi, yüksek LDH, hemoglobinüri ve periferik yaymada bite/blister hücreleri ile Heinz cisimcikleri tipiktir [4]. Yoğun kemoterapi ve artmış oksidatif stres klinik tablonun şiddetlenmesine katkıda bulunabilir [3].

**Sonuç:** Tümör lizis sendromu riski taşıyan akut lösemi hastalarında rasburikaz kullanımı sonrası gelişen ani Coombs negatif hemolitik anemi ve methemoglobinemi varlığında G6PD eksikliği mutlaka akıldan tutulmalıdır. Rasburikaz öncesi riskli hastalarda G6PD taraması yapılması ve hemoliz parametreleri ile methemoglobin düzeylerinin erken dönemde yakın izlenmesi, hayatı tehdit eden hemolitik komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir [1-3].

**Anahtar kelimeler:** T-ALL, tümör lizis sendromu, rasburikaz, methemoglobinemi, G6PD eksikliği

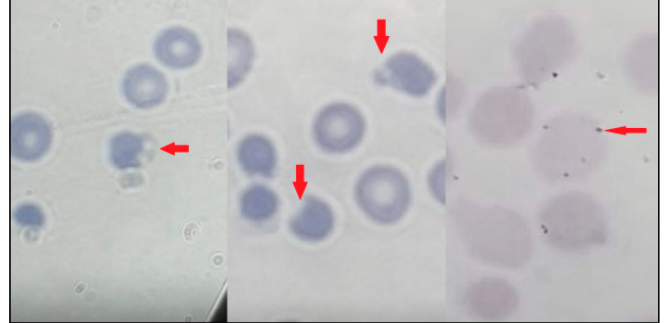
**Kaynaklar**

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet. 2008 Jan 5;371(9606):64-74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60073-2. PMID: 18177777.
2. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol. 2008 Jun 1;26(16):2767-78. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0177. Erratum in: J Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):708. PMID: 18509186.
3. Madanat L, Schoenherr D, Wey E, Gupta R. Rasburicase-induced haemolysis and methemoglobinemia: an ongoing issue. BMJ Case Rep. 2021 Mar 16;14(3):e240967. doi: 10.1136/bcr-2020-240967. PMID: 33727299; PMCID: PMC7970208.
4. Browning LA, Kruse JA. Hemolysis and methemoglobinemia secondary to rasburicase administration. Ann Pharmacother. 2005 Nov;39(11):1932-5. doi: 10.1345/aph.1G272. Epub 2005 Oct 4. PMID: 16204390.

Hemoglobinürik idrar



Periferik yayma: Blister, bite hücreler ve eritrosit inklüzyonları(Heinz)(sırasıyla)



■ İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Makrofaq

P-24

Referans Numarası: 92

**HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZDA ALLOJENEİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ MADALYONUN İKİ YÜZÜ: TETİKLEYİCİ Mİ, TEDAVİ-EDİCİ Mİ?**

Alparslan Ahmet Ceran, Tuğçe Şevval Yıldız, İrem Eser Sarı, Ahmet Şeyhanlı, Zeynep Arzu Yeğin, Zübeyde Nur Özkurt, Abdullah Münici Yağcı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH), immün aktivasyon ve sitokin fırtınası ile seyreden, çoklu organ yetmezliği ve yüksek mortalite ile ilişkili bir sendromdur (1,2). Primer HLH’de allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) sağaltıcı tek tedavi seçeneğidir (3,4). Bununla birlikte, sekunder HLH, AHKHN sonrasında gelişen sepsis, graft-versus-host hastalığı (GvHH) ve transplant ilişkili trombotik mikroangiopatı (Tl-TMA) gibi

komplikasyonlarla örtüşebilmekte ve ayırıcı tanıda sorun oluşturabilmektedir (5). Nadir görülen HLH'nin farklı izdüşümlerini betimleyen bu küçük olgu serisinde, AHKHN'nin temelde benzeşim gösteren senaryolardaki çelişik rolleri serimlenmektedir.

**Olgu I:** Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Gelişen Hemofagositik Lenfositosis

Miyelofibrozis nedeniyle haploidentik AHKHN uygulanan 62 yaşındaki erkek hastanın nakil sonrası +40. günde ateş, bilinç değişikliği ve çoklu organ yetmezliği tablosuyla başvurusunda; eşlik eden pansitopeni, transaminaz yüksekliği, akut böbrek hasarı ve hiperferritinemi saptandı.

Destekleyen diğer bulgularla birlikte ön planda sekonder HLH düşünülerek hastaya intravenöz immünglobulin, deksametazon ve ruksolitinin tedavileri uygulandı (Tablo 1). Enfeksiyon odağı saptanamayan hastaya ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı ve yoğun bakım desteği verildi. Eşlik eden Ti-TMA bulguları nedeniyle plazmaferez uygulandı. Tedavi sonrası 48 saat içinde vazopressör gereksinimi kalmayan hastanın ferritin ve prokalsitonin değerlerinde belirgin gerileme izlendi (Şekil 1).

**Olgu II:** Ailesel Hemofagositik Lenfositosis ve Allojeneik Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Onuz beş yaşındaki erkek hasta; splenomegali, sitopeni, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi ve hipofibrinogenemi nedeniyle değerlendirildi. Klinik ve laboratuvar bulgular doğrultusunda HLH düşünülürken hastada sekonder nedenlere yönelik yapılan kapsamlı değerlendirilmede etyolojik neden saptanmadı (Tablo 1). Genetik analizde UNC13D varyantı tespit edilmesi üzerine olgu primer HLH olarak kabul edildi.

HLH-94 temelli tedavi sonrası remisyonda elde edilen hastaya haploidentik AHKHN uygulandı. Nakil sonrası +48. günde ateş ve sitopeni gelişen hastada EBV-PCR 29,000 kopya/mL saptandı. Kemik iliği biyopsisinde HLH ilişkili bulgu izlenmeyen ve tam kimerik seyreden hastaya çekilen PET BT'de dalakta patolojik tutulum izlendi. Ön planda posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) düşünülürken immünsupresif doz azaltımına başlandı; uygulanan rituksimab tedavisi ve donör lenfosit infüzyonu sonrasında EBV-PCR negatifleşti. Ağır trombositopeni nedeniyle iki doz haftalık rituksimab tedavisi (2x375 mg/m<sup>2</sup>) sonrası yapılabilen dalak biyopsisi nekroz ile uyumlu bulundu, tedavi sonrası kontrol PET BT normal olarak değerlendirildi. DLI sonrası gelişen II. derece akut GvHH ruksolitinin ile kontrol altına alındı.

**Tartışma:** Bu iki olgu, AHKHN'nin HLH bağlamındaki paradoksal rolünü ortaya koymaktadır. AHKHN, primer HLH'de alta yatan sitotoksik disfonksiyonu düzelterek sağıaltıcı etki gösterirken, sekonder HLH'de immünojik aktivasyon ve enfeksiyon zemininde tetikleyici rol oynayabilmektedir.

Posttransplant dönemde HLH; sepsis, Ti-TMA, GvHH ve ikinci olguda görüldüğü gibi PTLH ile örtüşebilmekte ve bu süreçte ayırıcı tanı yaklaşımı önem kazanmaktadır (5). İlk olguda ise hemodinamik bozulma ve organ disfonksiyonu sepsis ile klinik benzerlik göstermiş; klinik ve laboratuvar verilerin birlikte değerlendirilmesi ayırıcı tanıda belirleyici olmuştur.

Her iki olguda da ruksolitinin'in, sitokin aracılı inflamasyonu baskılayarak kritik rol oynadığı düşünülmektedir (7,8). İlk olguda ilerleyici seyreden tabloda hızlı klinik stabilizasyon sağlanmış; ikinci olguda ise DLI sonrası gelişen steroid dirençli GvHH kontrol altına alınmıştır.

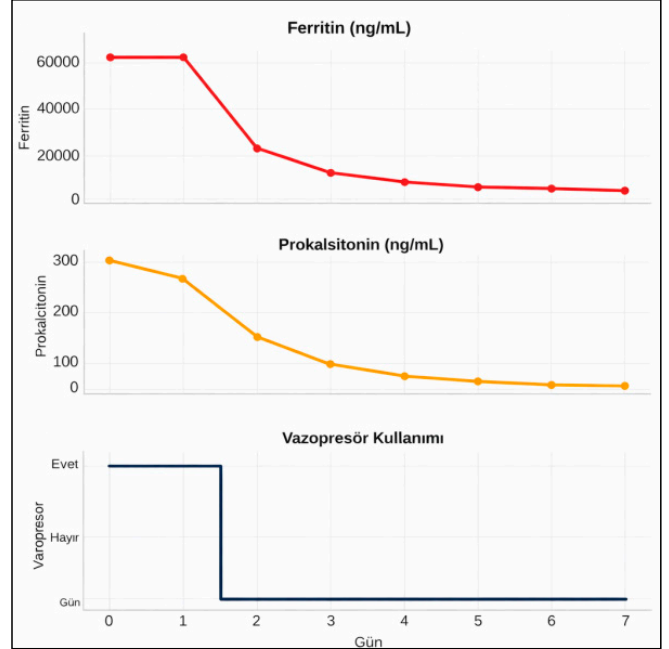
Bu iki olgu, primer/sekonder HLH ve AHKHN arasındaki ikircikli immünojik bağıntıda; sebep-sonuç ilişkisini belirleyen multifaktöriyel zeminin ve immün dengeyi yönetme becerisinin prognozu belirlediğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hemofagositik lenfositosis, Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu

**Kaynaklar**

- Henter JL, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
- Schram AM, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a multicentre case series over 7 years. *Br J Haematol*. 2016;172(3):412-9.
- Trottestam H, et al. Chemotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*. 2011;118(17):4577-84.
- Bergsten E, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017;130(25):2728-38.

- Vatsayan A, et al. Post-hematopoietic stem cell transplant hemophagocytic lymphohistiocytosis or an impostor: Case report and review of literature. *Pediatr Transplant*. 2018;22(4):e13174.
- Fardet L, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613-20.
- Zhou D, et al. Ruxolitinib combined with dexamethasone for adult patients with newly diagnosed hemophagocytic lymphohistiocytosis in China. *Blood*. 2025;146(3):318-27.
- Teshima T, et al. Ruxolitinib in steroid-refractory acute graft-vs-host disease: Japanese subgroup analysis of the randomized REACH2 trial. *Int J Hematol*. 2024;120(1):106-16.



Şekil 1. Olgu I'de tedavi ile sağlanan ferritin, prokalsitonin ve vazopressör yanıtı gösterilmektedir. Klinik ve laboratuvar yanıt ilk 48 saat içinde belirginleşmiştir.

Tablo 1. HScore Değerlendirme Tablosu

Parametre	Olgu I	Puan	Olgu II	Puan
İmmünsupresyon	Siklosporin	18	(-)	0
Ateş >38.4°C	(+)	33	(+)	33
Organomegali	Miyelofibrozis ilişkili	0	Splenomegali	23
Sitopeni	3 seri	34	2 seri	24
Ferritin (ng/mL)	>65.000	50	4.230	35
Trigliserid (mg/dL)	155	44	403	44
Fibrinojen (mg/dL)	168	30	67	30
AST (U/L)	696	19	209	19
Hemofagositoz	(-)	0	(-)	0
Toplam HScore		228		208
		(Olasılık: ~%99)		(Olasılık: ~%93-96)

■ Lenfoma

P-25

Referans Numarası: 97

**RELAPS/REFRAKTER B HÜCRELİ LENFOMALARDA VIPOR REJİMİ: İKİ OLGU SUNUMU**

Naciye Şirvan<sup>1</sup>, Fırat Şirvan<sup>1</sup>, Yahya Büyükaşık<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Relaps/refrakter agresif B hücreli lenfomalar ile agresif seyirli mantle hücreli lenfoma (MCL), çoklu kemoimmünoterapi ve otolog kök hücre nakline (OKHN) rağmen kötü prognoz gösterebilen malignitelendir. Non-germinal merkez (non-GCB) fenotip, yüksek proliferasyon indeksi (Ki-67), TP53 ekspresyonu/mutasyonu ve çift/üçlü ekspresör özellikler kemoterapi direnci ve erken relaps ile ilişkilidir. Bu biyolojik alt gruplarda sitotoksik

kemoterapinin etkinliği sınırlı kalmakta, hedefe yönelik kombinasyonlar ön plana çıkmaktadır.

Venetoklaks (BCL-2 inhibitörü), ibrutinib (BTK inhibitörü), prednizon, obinutuzumab ve lenalidomid kombinasyonundan oluşan VIPOR rejimi; B hücre reseptör (BCR) sinyal iletimi, antiapoptotik BCL-2 yolu ve tümör mikroçevresini eş zamanlı hedefleyen sitotoksik kemoterapiye alternatif olarak geliştirilmiş bir yaklaşımdır. Bu strateji ile dirençli alt gruplarda sinerjik etki amaçlanmaktadır. Faz II çalışmalarda özellikle non-GCB diffüz büyük B hücreli lenfomada (DLBCL) anlamlı yanıt oranları bildirilmiştir (1). Bu yazıda, çoklu tedavilere rağmen progresyon gösteren pleomorfik MCL ve non-GCB DLBCL tanılı iki hastada VIPOR deneyimiz sunulmuştur.

### Olgu 1: Pleomorfik Mantle Hücreli Lenfoma

Yetmiş yaşında erkek hasta servikal ve aksiller lenfadenopatiler ile başvurdu. Eksizyonel biyopsi pleomorfik varyant MCL ile uyumlu bulundu. Ki-67 proliferasyon indeksi %80, p53 pozitifliği saptandı ve hastalık yüksek riskli kabul edildi.

İlk basamakta bendamustin-rituksimab uygulanmasına rağmen erken metabolik progresyon gelişti. Ardından sitarabin temelli rejimler ve aka-labrutinib tedavisine karşın yanıt alınmadı. Kemorefrakter seyir nedeniyle VIPOR başlandı ve üç kür uygulandı. Gastrointestinal yan etkiler izlendi, febril nötropeni gelişmedi. Kontrol görüntülemelerinde metabolik remisyon saptandı. Hastanın takibine devam edilmektedir.

### Olgu 2: Non-GCB Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Elli dokuz yaşında erkek hasta abdominal kitle ile başvurdu. İlk biyopsi indolent B hücreli lenfoma olarak raporlandı. R-CHOP sonrası metabolik tam yanıt elde edildi; idame rituksimab ve OKHN uygulandı. Relaps sonrası yeniden biyopsi non-GCB DLBCL ile uyumlu bulundu. BCL2, CD20, c-MYC, BCL6 ve MUM1 pozitifliği; Ki-67 %90 olarak bildirildi.

R-IIVP kurtarma tedavisi ve BEAM sonrası ikinci OKHN uygulanmasına rağmen metabolik relaps gelişti. Renal fonksiyon bozukluğu ve yoğun tedavi öyküsü nedeniyle platin temelli seçenekler sınırlıydı. CAR-T ve bispesifik antikorlara erişim bulunmadığından VIPOR başlandı. Tedavi sonrası remisyon bulguları elde edildi; ancak izlemde gelişen febril nötropeni ve enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle hasta kaybedildi.

**Tartışma:** OKHN sonrası relaps gelişen agresif B hücreli lenfomalarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır. CAR-T hücre tedavileri ve CD20-CD3 bispesifik antikorlar etkili olmakla birlikte erişim sorunları mevcuttur. Bu nedenle hedefe yönelik kombinasyonlar önem kazanmaktadır.

VIPOR rejimi BCR sinyali, BCL-2 yolu ve tümör mikroçevresini eş zamanlı baskılayarak biyolojik olarak dirençli alt gruplarda bir seçenek sunmaktadır. Faz II çalışmada tam yanıt oranı %52 bildirilmiş, özellikle non-GCB alt tipte daha belirgin etkinlik gösterilmiştir (1). TP53 mutasyonu ve yüksek Ki-67 düzeylerinde sitotoksik kemoterapiye yanıtın düşük olduğu bilinmektedir; moleküler hedefli kombinasyonlar bu grupta avantaj sağlayabilir (2). MCL'de BTK inhibitörlerine sekonder direnç sık olup, BTK inhibitörü ve venetoklaks kombinasyonunun bu hasta grubunda daha etkin olabileceği gösterilmiştir (3).

**Sonuç:** VIPOR rejimi, relaps/refrakter agresif B hücreli lenfomalar ve yüksek riskli MCL'de, kemorezistan alt gruplar için umut verici bir seçenektir. Çoklu sinyal yollarını hedeflemesi klasik kemoterapiye alternatif sunmaktadır. Gerçek yaşam verileri ve uzun dönem sağkalım sonuçlarını değerlendiren daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** VIPOR, Mantle Hücreli Lenfoma, Relaps/Refrakter Lenfoma

#### Kaynaklar

- Melani C, Lakhota R, Pittaluga S, Phelan JD, Huang DW, Wright G, Simard J, Muppidi J, Thomas CJ, Ceribelli M, Tosto FA, Yang Y, Xu W, Davies-Hill T, Pack SD, Peer CJ, Arisa O, Mena E, Lindenberg L, Bergvall E, Portell CA, Farah RJ, Lee ST, Pradhan A, Morrison C, Tadese A, Juanitez AM, Lu C, Jacob A, Simmons H, Figg WD, Steinberg SM, Jaffe ES, Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Combination Targeted Therapy in Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2024 Jun 20;390(23):2143-2155. doi: 10.1056/NEJMoa2401532.
- Alig SK, Chapuy B, Ennishi D, Dunleavy K, Hodson DJ. Evolving molecular classification of aggressive B-cell lymphoma. *Histopathology.* 2025 Jan;86(1):94-105. doi: 10.1111/his.15350. Epub 2024 Nov 15.
- Wang M, Jurczak W, Trneny M, Belada D, Wrobel T, Ghosh N, Keating MM, van Meerten T, Alvarez RF, von Keudell G, Thieblemont C, Peyrade F, Andre M, Hoffmann M, Szafer-Glusman E, Lin J, Dean JP, Neuenburg JK, Tam CS. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*

*Oncol.* 2025 Feb;26(2):200-213. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00682-X. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2025 May;26(5):e238. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00210-4.

## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-26

Referans Numarası: 101

### RUKSOLİTİNBİ REFRAKTER AKUT AĞIR GİS GVHH YÖNETİMİ VE SAĞ KALIM VERİLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Mustafa Kağan Erener<sup>1</sup>, Guldana Zulfaliyeva<sup>2</sup>, Ali Ahadzade<sup>2</sup>, Tuğrul Elverdi<sup>2</sup>, Samet Abacı<sup>2</sup>, Deniz Özmen İbiş<sup>2</sup>, Umur Yılmaz<sup>2</sup>, Ayşe Salihoglu<sup>2</sup>, Ahmet Emre Eşkan<sup>2</sup>, Muhlis Cem Ar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

<sup>3</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Biyometri Ve Genetik Anabilim Dalı

**Giriş:** Akut gastrointestinal graft-versus-host hastalığı (GİS aGvHH), allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AKHN) sonrası gelişen ve yüksek mortalite ile seyreden ciddi bir komplikasyondur. Standart ilk basamak tedavi sistemik kortikosteroidlerdir, Ruksolitinin ise JAK1/2 sinyal yolağını inhibe ederek proinflamatuvar sitokin salgılamasını baskılar, standart ikinci basamak tedavi haline gelmiştir. Ruksolitinin refrakter olan vakalarda alternatif veya kombine tedavi yöntemleri gündeme gelmektedir.

**Yöntem:** 2020-2026 yılları arasında, tek merkezde, ağır aGvHH nedeniyle takip edilmiş, ruksolitinin refrakter hastalar, elektronik veri kayıtları ve hasta dosyalarından retrospektif olarak taranarak veriler çıkarılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların tanımlayıcı verileri Tablo-1'de belirtilmiştir. Dokuz hastanın GİS aGvHH evreleri %66,7 (n=6) oranında grade III; %33,3 (n=3) oranında grade IV idi. Tüm hastalar, steroid ve siklosporin almıştı, %22,2'si (n=2) MMF, %55,5'i (n=5) takrolimus, %88,8'i (n=8) A1AT, %77,7'si (n=7) vedolizumab, %77,7'i (n=7) ECP, %77,7'si (n=7) MKH, %11,1'i (n=1) etanersept, %22,2'si (n=2) sirolimus tedavisi almıştı. Hastaların üçü hayatta olup; hayatını kaybedenlerin %66,8'si (n=4) enfeksiyon, %16,6'sı (n=1) sekonder graft yetmezliğine bağlı hastalık nöksüsü, %16,6'sı (n=1) GvHH nedeniyle hayatını kaybetmiştir.

Çalışmadaki hastaların tamamına ruksolitinin tedavisi uygulanmış olup kombinasyon ve diğer tedavilerle ORR (Objektif Yanıt Oranı) %66,7 olarak saptanmıştır ve yanıt veren hastaların tamamında CR (Tam Yanıt) elde edilmiştir. Eksituz gelişen hastalarda (n=6) ruksolitinin başlangıcından itibaren medyan genel sağkalım 5,3 ay olup 1,4-11,9 ay arasında değişmektedir. Nakil gününden itibaren verilen tedaviler ve süreleri, GvHH gelişim günleri, nöks ve ölüm tarihleri swimmer-plot analizinde özetlenmiştir. (Tablo-2)

Hastalarda nakili takiben ortalama 48. günde ağır GİS aGvHH gelişmiştir. Bir hasta naklin 214. gününde donör lenfosit infüzyonu almış, 251. günde GİS aGvHH gelişmiştir. Bir hasta PMF nedeniyle nakil öncesinde de ruksolitinin kullanması nedeniyle ortalamaya dahil edilmedi. Dokuz hastadan 6'sı enfeksiyon, sekonder graft yetmezliğine bağlı hastalık nöksüsü ve aGvHH nedeniyle hayatını kaybetmiş olup şu an hali hazırda merkezimizde takip ettiğimiz ve çalışmaya dahil edilen 1 hastamızın da prognozu kötü seyretmektedir.

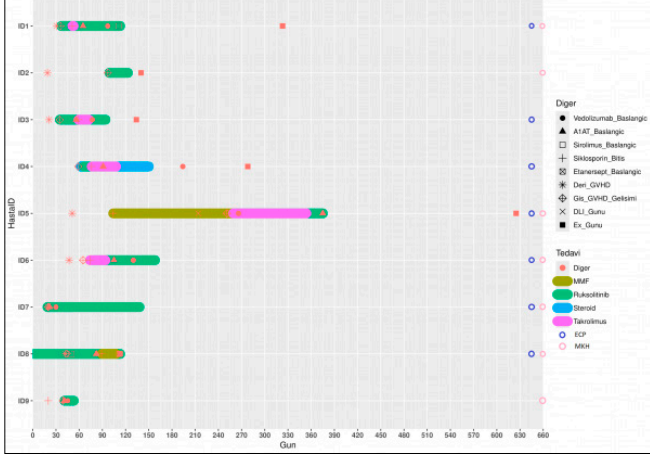
**Tartışma:** Akut gastrointestinal graft-versus-host hastalığı (GİS aGvHH), özellikle steroid ve ardından ruksolitinin direnci gelişen olgularda transplant sonrası en kötü prognozlu komplikasyonlardan biridir. Irani ve ark. GİS aGvHH'nin nakil sonrası medyan 23. günde geliştiğini bildirmiştir; klinikte steroid dirençli kabul edilip ruksolitinin başlanması ise çoğu hastada yaklaşık 53. güne kadar gecikebilmektedir. Ruksolitinin ikinci basamak standart tedavi olmakla birlikte REACH1 ve REACH2 çalışmalarında gün 28 ORR %55-62, CR %27-34 ve medyan sağkalım 7.6-11.1 ay olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte hastaların %30-50'sinde yanıtızlık veya sekonder direnç gelişmekte ve ruksolitinin-refrakter hastalarda medyan sağkalım çoğu seride yalnızca 1-4 ay olarak bildirilmektedir. Bu hastalarda mortalite sıklıkla enfeksiyonlar, sekonder graft yetmezliği, GvHH progresyonu ve alta yatan hastalığın nöksüne bağlıdır. ECP, vedolizumab, alfa-1 antitripsin ve sitokin blokajı gibi tedaviler kullanılmakla birlikte üstünlükleri net değildir. Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) özellikle ağır bağırsak GvHH'sinde umut verici sonuçlar göstermekte olup yüksek riskli hastalarda erken erişimin sağlanması ve kombinasyon stratejilerinde değerlendirilmesi klinik sonuçları iyileştirilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Graft-versus Host Hastalığı, aGvHH, Gastrointestinal Sistem, Ruksolitinin

**Kaynaklar**

1. Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease — biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med*. 2017.
2. Irani JL, Cutler CS, Whang EE, et al. Severe Acute Gastrointestinal Graft-vs-Host Disease: An Emerging Surgical Dilemma in Contemporary Cancer Care. *Arch Surg*. 2008.
3. Smallbone P, et al. Steroid refractory acute GVHD: the hope for a better tomorrow. *Am J Hematol*. 2025.
4. Jagasia M. REACH1 trial. *Blood* 2020.
5. Zeiser R. Ruxolitinib for SR-aGVHD (REACH2). *NEJM* 2020.

**Tablo 2.** Swimmer Plot Analizi

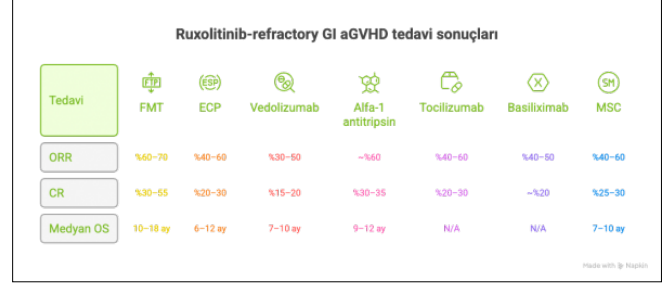


**Tablo 1.** Tanımlayıcı Veriler

	n	%	
Allojenik Kök Hücre Nakli Nedeni / Hastalık Tanısı	AML	3	%33,4
	DBBHL	2	%22,2
	HL	1	%11,1
	MDS	1	%11,1
	MZL	1	%11,1
	PMF	1	%11,1
	<b>Toplam</b>	<b>9</b>	<b>%100</b>
Nakil Tipi	Haplo	2	%22,2
	MRD	4	%44,5
	MUD	1	%11,1
	MMUD	2	%22,2
<b>Toplam</b>	<b>9</b>	<b>%100</b>	
Nakil Hazırlık Regimi	BU-CY	1	%11,1
	FLU-BU	7	%77,8
	FLU-MEL	1	%11,1
	<b>Toplam</b>	<b>9</b>	<b>%100</b>
RIC/MAC	RIC	8	%88,9
	MAC	1	%11,1
	<b>Toplam</b>	<b>9</b>	<b>%100</b>
Akut GIS GVHH Evre	Grade III	6	%66,7
	Grade IV	3	%33,3
	<b>Toplam</b>	<b>9</b>	<b>%100</b>
Cinsiyet	Erkek	5	%55,6
	Kadın	4	%44,4
	<b>Toplam</b>	<b>9</b>	<b>%100</b>
GvHH Tedavileri	Steroid	9	%100
	Ruksolitinib	9	%100
	Siklosporin	9	%100
	MMF	2	%22,2
	Takrolimus	5	%55,5
	AIAT	8	%88,8
	Vedolizumab	7	%77,7
	ECP	7	%77,7
	MKH	7	%77,7
	Etanersept	1	%11,1
	Sirulimus	2	%22,2
Ölüm Sebebi	Enfeksiyon	4	%44,4
	Hastalık Nüksü	1	%11,1
	GvHH	1	%11,1
	<b>Toplam</b>	<b>6</b>	<b>%66,7</b>

(DBBHL: Diffüz Büyük B Hücresi Lenfoma, HL: Hodgkin Lenfoma, MDS: Miyelodisplastik Sendrom, MZL: Marginal Zon Lenfoma, PMF: Primer Miyelofibrozis, MRD: Match Related Donor, MUD: Match Unrelated Donor, MMUD: Mismatch Unrelated Donor, BU-CY: Busulfan+Siklofosforil, FLU-BU: Fludarabine+Busulfan, FLU-MEL: Fludarabine+Melalan, RIC: Reduced Intensity Conditioning, MAC: Myeloablative Conditioning, MMF: Meksifenazot Mofetil, AIAT: Alfa-1 Antitripsin, ECP: Etanersept, Tacrolimus, MKH: Meksifenazot Kök Hücre, GVHH: Graft-versus Host Hastalığı)

**Ruksolitinib Refrakter Akut GIS GvHH Tedavi Sonuçları**



**Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi**

**P-27 Referans Numarası: 102**

**ALLOGENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI HHV-6 ENSEFALİTİ: OLGU BİLDİRİMİ**

**Alihan Şeno<sup>1</sup>, Guldana Zulfaliyeva<sup>2</sup>, Dilek Keskin<sup>3</sup>, Tuğrul Elverdi<sup>2</sup>, Ahmet Emre Eşkazan<sup>2</sup>, Muhlis Cem Ar<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi- İç Hastalıkları Anabilim Dalı*  
<sup>2</sup>*Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi- Hematoloji Bilim Dalı*  
<sup>3</sup>*Istanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi- Hematoloji Bilim Dalı*

**Giriş:** Allogeneik kök hücre nakli (AKHN) sonrası nörolojik komplikasyonlarda morbidite/mortalite yüksektir; ilaç toksisitesi, fırsatçı enfeksiyonlar, metabolik ensefalopati, nöks, serebrovasküler olaylar ve immün aracı süreçler ayırıcı tanıdadır. Bu olgu AKHN sonrası insan herpesvirüsü 6 (HHV-6) ensefalitini vurgular.

**Olgu:** 63 yaş erkek; 2022'de pansitopeni-makrositoz sebebiyle bakılan periferik yaymada lökoeritroblastik tablo ve %10 atipik hücre saptandı; kemik iliği biyopsisi dry tap olup fibrotik kemik iliğinde %15 oranlı MPO(+), CD117(+), CD34(+) artmış blastlı MDS tanısı kondu. 10 kür azasitidin+venetoklaks tedavisi (son: 03/2025) sonrası tam remisyonda iken uzayan sitopeni üzerine biyopside interstisyelde CD34(+) immatür hücre %5-8, dilüe aspiratta %15-20 blast görülerek nöks artmış blastlı MDS olarak değerlendirildi. 24/07/2025'te Flu150-Bu10 azaltılmış yoğunluklu hazırlık sonrası 9/10 HLA uyumlu (HLA-A uyumsuz) donörden periferik AKHN yapıldı; graft versus host hastalığı (GVHH) koruması; metotreksat 10 mg/m2 (+1,+3,+6), ATG toplam 15 mg/kg (-3,-2,-1) ve siklosporin 3 mg/kg (-1'den itibaren) idi. Nötrofil engraftmanı +14, trombosit engraftmanı +16.

+22. günde yaygın eritem ile evre 2 cilt GVHH düşünüldü, metilprednizolon (MP) 1 mg/kg başlandı. +29. günde konfüzyon, oryantasyon bozukluğu ve anterograd amnezi gelişti. Beyin omurilik sıvısı (BOS) kültürleri negattı; sitoloji/akış sitometride nöks yoktu. Polimeraz zincir reaksiyonunda (PCR) HHV-6 pozitif, kantitatif ölçüm yapılmadı (Şekil 1). Kranyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral hipokampus ve amigdalada difüzyon kısıtlanması ve FLAIR sinyali artışı izlendi (Şekil 2). Kan sonuçları ektedir (Tablo 1). Gansiklovir 2x5 mg/kg başlandı; siklosporin azaltılıp kesildi, MP azaltıldı. Sitopeniler derinleşince gansiklovir 23. günde kesilip foskarnet 2x60 mg/kg'a geçildi. 21. günde MRG'de kısmi gerileme görüldü. Foskarnetin 9. gününde (tedavinin 32. günü) kan ve BOS'ta HHV-6 PCR negatifleşti; amnezide kısmi düzelme oldu, kimerizm %100'dü. Bu dönemde ağır pansitopeni ve artmış transfüzyon gereksinimi ile sekonder graft yetersizliği (gansiklovir ilişkili?) düşünüldü.

+40. günde ishal gelişti; kolonoskopide ileoçekal valv ve tüm kolonda ülserler izlendi. Patolojide sitomegalovirüs (CMV) inklüzyon cismi yoktu; evre 3-4 gastrointestinal sistem GVHH lehine değerlendirilerek MP yeniden 1 mg/kg'a çıkarıldı. +67. günde derinleşen sitopeni ile çevresel kan akış sitometride nöks saptandı; kimerizm %50 idi. MP azaltıldı; hidroksiüre 1000 mg/gün, azasitidin 75 mg/m2 ve FLT3-ITD pozitifliği nedeniyle 40 mg gilteritinib verildi. Nakil +99, indüksiyon +32'de nötropenik enterokolit gelişti; KBV reaktivasyonu üzerine valgansiklovir başlandı. Kan kültürlerinde karbapenemaz(+) Klebsiella spp. üredi. Toksik megakolon bağlı septik şok ile nakil +107, indüksiyon +40'ta yoğun bakıma devredildi, yoğun bakımın 4. gününde exitus oldu.

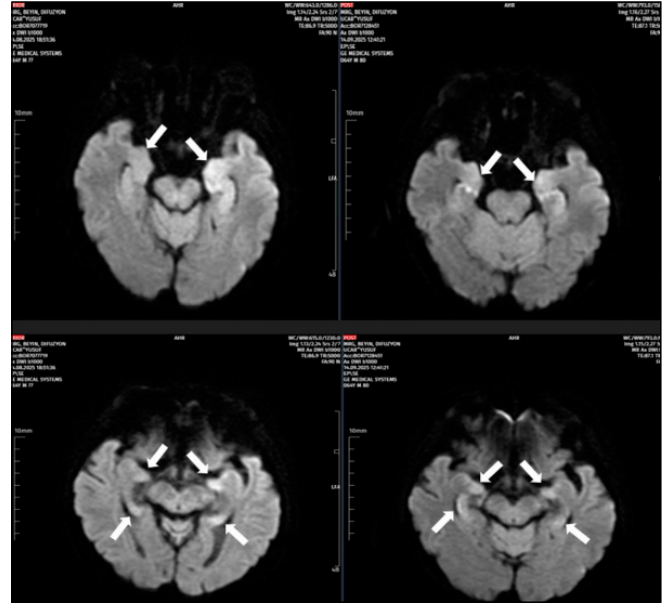
**Tartışma:** HHV-6, primer enfeksiyon sonrası latent kalan ve immünsüpresyonda reaktif olabilen bir herpesvirüsdür; AKHN sonrası reaktivasyon oranı %28-78'dir[1]. Döküntü, ateş, pnömonit ile ilişkili olup AKHN sonrası ensefalitin en sık nedenidir. Erken dönemde konfüzyon, anterograd

amnezi, uygunsuz ADH sendromu, irritable/uykusuzluk ve nöbet görülebilir. Tanıda PCR esastır; semptomlar sırasında kanda DNA yükü çok yüksek olsa da viremi olan her hastada ensefalit gelişmez; BOS analizi yapılmıyorsa kanda kantitatif DNA yükü izlenebilir[2]. MRG başlangıçta normal olabilir; %60 oranında temporal lob ve limbik yapılarda hiperintens değişiklikler görülür. Tedavide gansiklovir veya foskarnet önerilir, sidofovir yaygın değildir. Tedavi süresinde bir konsensus yoktur, klinik yanıtla birlikte kan ve BOS PCR negatifliği hedeflenmelidir. Nöropsikolojik sekeller, miyelosupresyon, gecikmiş engraftman/graft yetmezliği, CMV reaktivasyonu, akut GVHD ve artmış mortalite nedeniyle AKHN sonrası yeni kognitif değişikliklerde akılda tutulmalı ve tedavi geciktirilmemelidir[3].

**Anahtar kelimeler:** Allojenik Kök Hücre Nakli, İnsan Herpesvirüsü 6

**Kaynaklar**

1. Yamane A, Mori T, Suzuki S, Mihara A, Yamazaki R, Aisa Y, Nakazato T, Shimizu T, Ikeda Y, Okamoto S. Risk factors for developing human herpesvirus 6 (HHV-6) reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and its association with central nervous system disorders. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 Jan;13(1):100-6. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.09.003. PMID: 17222758.
2. Inazawa N, Hori T, Yamamoto M, Hatakeyama N, Yoto Y, Nojima M, Yasui H, Suzuki N, Shimizu N, Tsutsumi H. HHV-6 encephalitis may complicate the early phase after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Detection by qualitative multiplex PCR and subsequent quantitative real-time PCR. *J Med Virol.* 2016 Feb;88(2):319-23. doi: 10.1002/jmv.24340. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26241219.
3. Katherine N Ward, Joshua A Hill, Petr Hubacek, Rafael de la Camara, Roberto Crocchiolo, Hermann Einsele, David Navarro, Christine Robin, Catherine Cordonnier, Per Ljungman. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2019;104(11):2155-2163; https://doi.org/10.3324/haematol.2019.223073.



Şekil 2. MRG.

Tetkik	Yöntem	Sonuç
Meningit Tanı Paneli		
<a href="#">Escherichia coli K1</a>		NEGATİF
<a href="#">Haemophilus influenzae</a>		NEGATİF
<a href="#">Listeria monocytogenes</a>		NEGATİF
<a href="#">Neisseria meningitidis</a>		NEGATİF
<a href="#">Streptococcus agalactiae</a>		NEGATİF
<a href="#">Streptococcus pneumoniae</a>		NEGATİF
<a href="#">Enterovirus</a>		NEGATİF
<a href="#">Herpes simplex virus 1 (HSV-1)</a>		NEGATİF
<a href="#">Herpes simplex virus 2 (HSV-2)</a>		NEGATİF
<a href="#">Human herpes virus 6 (HHV-6)</a>		pozitif
<a href="#">Human herpes virus 7 (HHV-7)</a>		NEGATİF
<a href="#">Human herpes virus 8 (HHV-8)</a>		NEGATİF
<a href="#">Human parechovirus</a>		NEGATİF
<a href="#">Varicella zoster virus (VZV)</a>		NEGATİF
<a href="#">Cryptococcus neoformans/gattii</a>		NEGATİF
<a href="#">Cytomegalovirus...</a>		NEGATİF

Şekil 1. BOS PCR analizi.

Tablo 1. Kan tetkiki.

TETKİK	SONUÇ
HGB	8.9 g/dl
WBC	6.57 x 10 <sup>3</sup> /μL
NEUT	5.2 x 10 <sup>3</sup> /μL
PLT	190 x 10 <sup>3</sup> /μL
Kreatinin	1.38 mg/dl
AST	46 IU/L
ALT	40 IU/L
LDH	285 U/L
CRP	4.95 mg/L

**Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi**

P-28

Referans Numarası: 106

**ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ SONRASI İZOLE SANTRAL SINIR SİSTEMİ NÜKSÜ İLE SEYREDEN AKUT MİYELOİD LÖSEMİ: OLGU SUNUMU**

**Ebru Sinem Bilgin, Turhan Köksal, Mehmet Sönmez**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Akut miyeloid lösemi (AML), biyolojik ve genetik heterojenite gösteren agresif bir hematolojik malignitedir. Yüksek riskli hastalarda standart indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerine rağmen relaps oranları anlamlı düzeydedir. Uygun olgularda allojenik hematopoetik kök hücre nakli (Allo-HKHN), graft-versus-lösemi (GVL) etkisi sayesinde küratif potansiyel taşıyan en etkili tedavi yaklaşımıdır (1). Nakil sonrası relapsların büyük çoğunluğu kemik iliği kaynaklıdır; izole ekstramedüller relapslar ise daha nadir görülür (2,3). Ekstramedüller tutulum bölgeleri arasında santral sinir sistemi (SSS) yer almakla birlikte, izole SSS relapsı AML'de oldukça nadir ve klinik açıdan yönetimi güç bir durumdur (2-4). Tanı anındaki SSS tutulumu düşük insidanslıdır; buna karşın literatürde nakil sonrası gelişen SSS relapslarının çoğu seride olumsuz prognosisla ilişkili olduğu bildirilmektedir (5,6).

**Olgu:** Otuz bir yaşında erkek hasta Haziran 2024'te halsizlik ve ateş ile başvurdu. Hemogloblin 9,4 g/dL, trombosit 28x10<sup>3</sup>/μL, lökosit 52,95x10<sup>3</sup>/μL, nötrofil 0,7x10<sup>3</sup>/μL ve LDH 855 U/L idi. Kemik iliğinde belirgin blast infiltrasyonu saptandı; akım sitometride CD45, CD13, CD33, CD117 ve MPO pozitifliği mevcuttu. Sitogenetik incelemede delesyon 5q21 (%90+) tespit edildi.

Standart "3+7" indüksiyon sonrası konsolidasyon öncesi kemik iliğinde %79 blast saptanması üzerine relaps kabul edilerek iki kür FLAG-IDA + venetoklaks tedavisi verildi ve morfolojik remisyon sağlandı. Haziran 2025'te miyeloablative hazırlık rejimi sonrası akraba dışı donörden Allo-HKHN gerçekleştirildi.

Nakil sonrası birinci ayda gelişen cilt lezyonları biyopsi ile akut GVHD olarak doğrulandı ve immünsüpresif tedaviye yanıt alındı. Post-nakil dördüncü ayda pitozis, diplopi, denge bozukluğu ve bilateral alt ekstremite güçsüzlüğü gelişti. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme sol orbital apeks, bilateral III, V, VII, VIII ve IX. kraniyal sinirler ile torakal dura ve kauda lifleri düzeyinde lösemik infiltrasyonla uyumlu lezyonlar izlendi (Resim 1). Bulgular izole SSS relapsı olarak değerlendirildi. Yüksek doz sitarabin ile birlikte haftada iki gün intratekal metotreksat, sitarabin ve deksametazon tedavisi başlandı. Beş hafta sonunda nörolojik bulgular belirgin geriledi; kontrol görüntüleme anlamlı radyolojik regresyon saptandı.

**Tartışma:** Allo-HKHN sonrası izole SSS relapsı nadir olup veriler çoğunlukla retrospektif serilere dayanmaktadır (1,6). Ekstramedüller relapsların

patofizyolojisinde "sanctuary site" kavramı önemlidir. SSS, kan-beyin bariyeri nedeniyle hem kemoterapötik ajan penetrasyonunun hem de donör kaynaklı immün hücre etkinliğinin kısıtlanabileceği bir kompartmandır (3,6). Bu durum, sistemik GVL etkisinin SSS düzeyinde sınırlı kalmasına ve lokal immün kaçışa zemin hazırlayabilir. Tam donör kimerizmi sistemik hastalık kontrolünü yansıtsa da ekstremiteler alanlarda minimal rezidüel hastalığı dışlamaz. Literatürde nakil sonrası SSS relapslarının genellikle olumsuz seyirle ilişkili olduğu bildirilmiştir (5,6). Bununla birlikte erken tanı ve kombine sistemik-intratekal tedavi ile klinik ve radyolojik yanıt elde edilebildiğine dair veriler mevcuttur (2,3). Post-nakil dönemde gelişen nörolojik semptomlarda enfeksiyon, ilaç toksisitesi ve GVHD ilişkili komplikasyonlar ayırıcı tanıda yer almakla birlikte, SSS relapsı mutlaka dışlanmalıdır.

**Sonuç:** İzole SSS relapsı, allojenik nakil sonrası nadir ancak klinik açıdan kritik bir durumdur. Kemik iliğinde morfolojik remisyon ve tam donör kimerizmi varlığında dahi gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Yeni nörolojik bulgular varlığında erken görüntüleme ve BOS değerlendirilmesi geciktirilmemelidir. Uygun hastalarda zamanında başlanan kombine sistemik-intratekal tedavi anlamlı klinik iyileşme sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** hematopoetik kök hücre nakli, lösemik infiltrasyon

**Kaynaklar**

- Chen Q, Zhu XL, Zhao X. Akut miyeloid lösemide allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonundan sonra merkezi sinir sistemi nüksü için prognoz ve risk faktörleri. *Ann Hematol.* 2021; 100(2):505-516.
- Tatarian J, Byrd K, Male HJ, Lin TL. Erişkin akut miyeloid lösemi hastalarında merkezi sinir sistemi tutulumu. *Leuk Res.* 2022; 118:106882.
- Del Principe MI, Buccisano F, Soddu S. Akut miyeloid lösemili yetişkin hastalarda merkezi sinir sisteminin tutulumu: insidans ve sonuç üzerindeki etkisi. *Semin Hematol.* 2018; 55(4):209-214.
- AML tanısı sırasında CNS tutulumu nadirdir ve yanıtı veya sağkalımı etkilemez: 11 ECOG-ACRIN çalışmasından elde edilen veriler. Ganzel C., Lee JW, Fernandez HF, Paietta EM, Luger SM., vd. 23 Kasım 2021 *Blood Adv.* 5(22):4560-4568. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004999.
- Akut miyeloid lösemili yetişkin hastalarda merkezi sinir sisteminin tutulumu: Sıklığı ve sonuç üzerindeki etkisi. Del Principe MI, Buccisano F, Soddu S, Maurillo L., Cefalo M., vd. Ekim 2018 *Semin Hematol.* 55(4):209-214. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.02.006.
- Merkezi sinir sistemi tutulumu olan akut miyeloid lösemi hastalarında allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonunun sonuçları. Aoki J, Ishiyama K, Taniguchi S, Fukuda T, Ohashi K., vd. Aralık 2014 *Biol Blood Marrow Transplant.* 20(12):2029-33. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.09.001.

T2 ağırlıklı Diffüzyon Beyin MRG sol orbital apekte tutulum



■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

P-29

Referans Numarası: 107

**ERİŞKİN / GEÇ BAŞLANGIÇLI KRABBE LÖKODİSTROFİSİNDE ALOGENİK KÖK HÜCRE NAKLİ: OLGU SUNUMU**

**Narmin Guliyeva<sup>1</sup>, Guldana Zulfaliyeva<sup>2</sup>, Tuğrul Elverdi<sup>2</sup>, Furkan Asan<sup>4</sup>, Tanyel Zubarioğlu<sup>3</sup>, Muhlis Cem Ar<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Istanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

<sup>2</sup>*Istanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı*

<sup>3</sup>*Istanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı; Çocuk Beslenme Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı*

<sup>4</sup>*Istanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı*

**Giriş:** Lökodistrofiler, miyelin gelişimini bozan kalıtsal nörodejeneratif hastalıklardır ve bazı alt tiplerinde nöroinflamasyon görülür. Merkezi sinir sisteminde retiküloendotelial hücrelerde lipid birikimi progresif hasara yol açar. Galaktoserebrozidaz (GALC) enzim eksikliği gelişen Krabbe hastalığında erken dönemde uygulanan allojenik kök hücre nakli (AKHN), eksik enzimin sağlanması ve nöroinflamasyonun baskılanması yoluyla hastalık seyrini değiştirebilmektedir. Bu olguda Krabbe tanılı hastada AKHN ve posttransplant süreç sunulmaktadır.

**Olgu:** Kronik hastalık öyküsü olmayan 20 yaş kadın hasta, 2021'de bir yıldır süren şiddetli baş ağrısı nedeniyle değerlendirildi. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) korpus kollozum splenium ve perisplenik ak maddede hafif atrofik zeminde ensefalomalazik sekeller ile uyumlu T2A-FLAIR'da simetrik hiperintens alanlar izlendi; 6 ay ve 1 yıl sonraki kontrollerde bulgular benzerdi. Genetik incelemede GALC geninde c.1400C>A p.(Thr467Asn) homozigot missense varyant saptandı. Psikosin düzeyi 0,10 nmol/L (N<2) idi. Akraba evliliği öyküsü bulunan hastanın anne, baba ve kız kardeşinde aynı varyant heterozigot pozitif bulundu.

Kasım 2023'te yapılan elektroensefalografide bilateral frontosantral yavaş dalga paroksizmleri izlendi. Aynı dönemdeki kraniyal MRG'de, bilateral ventrikül oksipital horn komşuluğunda parietooksipital ak maddede ve kortikospinal traktusta diffüzyon kısıtlamayan, kontrast tutmayan T2A/FLAIR hiperintens alanlar saptandı. Subkortikal U lifleri korunmuş ve lezyonların simetrik olması nedeniyle öncelikle Krabbe gibi lökodistrofiler düşünüldü.

GALC mutasyonu ve MRG bulguları ile nöroloji ve çocuk metabolizma hastalıkları tarafından geç başlangıçlı Krabbe olarak değerlendirildi. Fludarabin 150mg/m<sup>2</sup>+Busulfan 12,8mg/kg (miyeloablative dozda) hazırlık rejiminin ardından HLA 10/10 tam uyumlu yurtdışı vericiden, kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanılarak, 4,64X10<sup>6</sup>/kg CD34(+) miktarında kök hücre verildi. Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) profilaksisi için 30mg/kg anti-timosit globülin (ATG) (-3-2-1. Günlerde), 3 mg/kg siklosporin A (-1. Günden itibaren), metotreksat (+1 15 mg/m<sup>2</sup>, +3+6+11 10 mg/m<sup>2</sup>) uygulandı. 15. günde nötrofil, 20. günde trombosit engraftmanı gerçekleşti. Grade I oral mukozada mukozit, grade II febril nötropeni dışında komplikasyon yaşanmadı. Takiplerde akut ve kronik GVHH bulgusu saptanmadı (takip süresi +100). Nakil sonrası 1ci ve 2ci ay gönderilen kimerizm %100 saptandı. Kontrol enzim düzeyi sonucu beklenmektedir.

**Tartışma:** Krabbe hastalığının tedavisinde AKHN uygulanması ile ilgili çalışmaların çoğu erken veya infantil döneme aittir [1]. Bunlar arasında semptom yükünde ve bilişsel gerilemede azalma yer almaktadır, ancak bu yalnızca nakil semptomların başlangıcından önce veya minimal semptomlu dönemde geçerlidir.

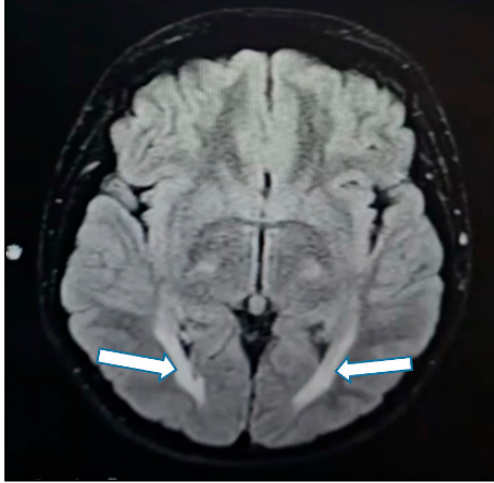
Ortalama üç yıllık takipte, asemptomatik yenidoğan olarak nakil edilen 11 çocuk hayatta kaldı ve MRG'de merkezi miyelinizasyon normal izlendi [1]. Geç başlangıçlı Krabbe hastalığında ise semptom başladıktan sonra bile AKHN'den fayda sağlanabileceğine dair sınırlı kanıt vardır [2]. Prospektif bir çalışmada, AKHN alan geç infantil Krabbe hastalığı olan (6 ila 36 ay arasında) 19 hasta bildirilmiştir. 12 aydan önce semptomatik başlangıç gösteren ve AKHN alan hastaların nörogelişimsel sonuçları, tedavi edilmiş erken infantil hastalarinkine benzerdi; 12 aydan sonra semptomatik başlangıç gösteren ve AKHN alan hastaların gelişimsel olarak gecikme gösterdiği ancak kaba ve ince motor beceriler hariç, beceri kazanmaya devam ettiği; kaba motor becerilerde ise bir plato veya gerileme yaşandığı; AKHN sırasında asemptomatik olan hastaların ise kaba motor beceriler hariç normal veya normale yakın gelişim gösterdiği görüldü [3]. 18 yaşında, 1,5 yıllık yavaş ilerleyen spastik paraparezi öyküsü olan bir erkek hastada gerçekleştirilen AKHN, kalıcı spastisiteye rağmen AKHN sonrası

2,5 yılda yürüyüş hızında ve modifiye Rankin skorunda iyileşmeyle ilişkilendirildi [4].

**Anahtar kelimeler:** Galaktoserebrozidaz, Allojenik Kök Hücre Nakli, Lökodistrofi, Krabbe

**Kaynaklar**

1. Langan TJ, Barcykowski AL, Dare J ve diğerleri. Krabbe hastalığı olan, semptom göstermeyen kök hücre nakli yapılmış hastalarda sağ kalımın iyileştigiğine dair kanıtlar. J Neurosci Res 2016; 94:1189.
2. Laule C, Vavasour IM, Shahinfard E ve diğerleri. Geç Başlangıçlı Krabbe Hastalığında Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu: Allograft Sonrası 4 Yıl İçinde Miyelin Kaybı ve Akson Kaybında Kötüleşme Kanıtı Yok. J Neuroimaging 2018; 28:252.
3. Yoon IC, Bascou NA, Poe MD ve diğerleri. Geç infantil Krabbe hastalığı için hematopoetik kök hücre naklinin uzun vadeli nörolojimsel sonuçları. Blood 2021; 137:1719.
4. Mitsutake A, Matsukawa T, Iwata A ve diğerleri. Geç başlangıçlı Krabbe hastalığının hematopoetik kök hücre naklinin olumlu sonuçları. Brain Dev 2023; 45:408.



Şekil 1. Kranial MRG'de T2A/FLAIR Hiperintensiteler

MOLEKÜLER GENETİK ANALİZ RAPORU				
<b>Sonuç:</b>				
<b>Birincil Bulgular:</b> Hastanın klinik bulguları ve kalıtım modeli ile uyumlu Patojenik/Muhtemel Patojenik sınıfta bulunan herhangi bir varyant saptanmamıştır.				
<b>Tesadüfî Bulgular:</b>				
Hastanın CLCN6 geninde; NM_001256959; c.631C>T p.(Arg211*) NONSENSE varyantı HETEROZİGOT olarak, GALC geninde; NM_000153; c.1400C>A p.(Thr467Asn) MISSENSE varyantı HOMOZİGOT olarak saptanmıştır.				
Genomik pozisyon	Gen ismi/Refseq	Etikisi	Zigotite(Ref/Alt)	Sınıflandırma
1. Chr1: 11886261 C>T	CLCN6 NM_001256959 c.631C>T Exon 8	Nonsense p.(Arg211*)	HET 66/54 VF %45	VUS (Klinik Önemli Belirsiz)
2. Chr14: 88414161 G>T	GALC NM_000153 c.1400C>A Exon 8	missense p.(Thr467Asn) rs750431739	HOM 0/139 VF %100	VUS (Klinik Önemli Belirsiz)

Şekil 2. Moleküler Genetik Analiz Rapor

■ Hematopoetik Kök Hücreler

P-30

Referans Numarası: 111

**ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN VOD/SOS'TA KARACİĞER SERTLİĞİ ÖLÇÜMÜNÜN KLİNİK SEYİR VE TEDAVİ YANITI İLE İLİŞKİSİ: BİR OLGU SUNUMU**

**Semih Con, Hayrunnisa Albayrak, Esra Terzi Demirsoy, Pınar Tarkun, Özgür Mehtap, Ayfer Gedük, Abdullah Hacıhanioğlu**

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

**Giriş:** Allojenik hematopoetik kök hücre nakli (allo-HKHN), birçok malign ve non-malign hastalık için küratif tek tedavi seçeneğidir (1). Veno-oklüzif hastalık (VOD); çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak allo-HKHN hastalarında nadir ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur (2,3).

VOD'un klinik tablosu, portal hipertansiyon sonucu gelişen hızlı kilo artışı (diüretik yanıtız), hiperbilirubinemi, ağrılı hepatomegali ve asit ile karakterize olup bu bulgular tanı kriterlerini de oluşturmaktadır. Genellikle nakil sonrası ilk 21 gün içinde ortaya çıkmakta olup geç başlangıçlı da olabilmektedir. Hepatik venöz basınç gradyenti ölçümü tanıda altın standart

ancak invaziv işlem nedeniyle rutinde kullanımı sınırlıdır (3,4). Transient elastografi (TE) ile karaciğer sertliğinin ölçümü (LSM) VOD'un doğru ve erken teşhisi için umut vadeden noninvaziv yöntem olabileceği dikkat çekmektedir (4).

**Amaç:** Bu olguda, allo-HKHN sonrası gelişen VOD tablosunda LSM'nin seri TE ile değerlendirilmesini ve klinik seyirle ilişkisini sunmayı amaçladık.

**Olgu:** 67 yaşında primer myelofibrozis tanımlı erkek hasta allo-HKHN yapılması için başvurdu. Nakil hazırlık rejimi olarak fludarabin – treosulfan – antitimosit globulin kullanıldı. Graft versus host hastalığı profilaksisi post-transplant siklofosamid ile sağlandı. Hasta 29.09.2025 tarihinde (0.gün) akraba dışı tam uyumlu vericiden nakil oldu.

Hastada +12.günde sağ üst kadranda ağrı, sarılık değerinde artış ve ödem şikayetleri başladı. Diüretik tedavisi başlanmasına rağmen ödemlerinde azalma olmadı. Hastaya bu dönemde TE ile LSM değeri 4,5 kPa olarak ölçüldü. Hastanın LSM normal değerinde olmasına rağmen sarılıkta artış ve klinik bulgularla Baltimore kriterlerine göre VOD tanısı konuldu. Hastaya defibrotide (DF) tedavisi +18.günde başlandı. Allo-HKHN sonrası gelişen VOD süreci ile karaciğer sertliğinin DF tedavisi altındaki seyri, seri TE ölçümleri ve total bilirubin düzeyleri ile birlikte Şekil 1 ve 2'de sunulmuştur.

Hastaya DF tedavisi devam edilirken yapılan seri TE ölçümlerinde +58.gün ve sonrasında hem LSM hem de bilirubin değerlerinde gerileme olduğu görüldü. Ancak hastanın takiplerinde pnömozeptis gelişmesi üzerine +66.günde exitus kabul edildi.

**Tartışma:** VOD yüksek doz kemoterapi ve allo-HKHN sonrası ortaya çıkan hayatı tehdit eden ve erken müdahale edilmesi gereken önemli bir komplikasyondur. Patofizyolojisinde, allo-HKHN'de uygulanan hazırlık rejimlerinin sinüzoidal endotelial hücrelerde toksik hasarı, endotelial tabakanın ayrılması, distal damarların embolizasyonu ve postsinüzoidal portal hipertansiyon yer almaktadır (1-3).VOD tedavisinde, hastalığın hızlı ilerleyebilmesi nedeniyle destek tedavisi ve DF tedavisinin zamanında başlanması hayati önem taşır (1). DF mortaliteyi yaklaşık %30 azaltılabilir de, VOD'un hızlı tanınması tedavinin zamanında başlanmasını sağlayarak prognozu anlamlı ölçüde iyileştirmektedir (5). Yapılan retrospektif çalışmalarda VOD gelişen hastalarda LSM'nin yüksek olduğu ve erken tedavi ile LSM'de gerileme olduğu gösterilmiştir (5,6)

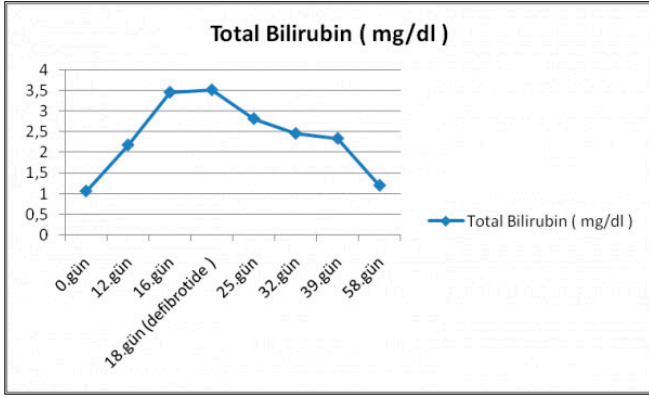
Bizim olgumuzda VOD gelişimi ile birlikte LSM'de artış olduğu görülmüştür. Bilirubin düzeylerinde tedavi sonrası gerileme izlenmesine rağmen LSM'nin +39. günde pik yaptığı görüldü. Bu durum, LSM artışının konjesyona bağlı post-sinüzoidal hipertansiyonu yansıtabileceğini düşündürmektedir. LSM'deki gerileme, elastografinin tedavi yanıtının değerlendirilmesinde potansiyel bir noninvaziv biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

**Sonuç:** Bu olgu, LSM'nin VOD'da yalnızca tanısal değil, aynı zamanda hastalık dinamiğini izleyen erken ve duyarlı bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.Devam eden çalışmalar ile birlikte allo-HKHN sonrası hastalarda TE'nin rolü doğrulanırsa, VOD'un daha erken tanınmasına ve tedavi yanıtının doğru şekilde izlenmesine olanak sağlayacağı düşünülmektedir.

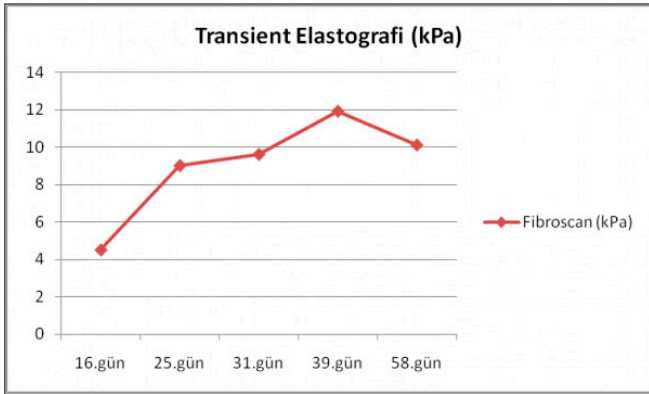
**Anahtar kelimeler:** Allojenik kök hücre nakli, Veno-oklüzif hastalık, Transient elastografi,

**Kaynaklar**

1. Vythoulkas D, Tsirigotis P, Griniezaki M, Konstantellos I, Lazana I. Endothelial dysfunction syndromes after allogeneic stem cell transplantation. Cancers. 2023;15(3):680.
2. Colecchia A, Ravaioli F, Sessa M, et al. Liver stiffness measurement allows early diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome in adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: results from a prospective single-center study. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(5):995–1003.
3. Mohty M, Malard F, Alaskar AS, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease diagnostic and severity criteria in adult patients: updated classification from the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2023;58(7):749–754.
4. Ravaioli F, Colecchia A, Alemanni LV, et al. Role of imaging techniques in liver veno-occlusive disease diagnosis: recent advances and literature review. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;13(5):463–484.
5. Ravaioli F, Colecchia A, Peccatori J, et al. Diagnostic accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): the ELASTOVOD Study. Bone Marrow Transplant. 2025;60(7):978–993.
6. Özkan SG, Pata C, Şekuri A, Çınar Y, Özkan HA. Transient elastography of liver: could it guide diagnosis and management strategy in hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome)? Transfus Apher Sci. 2022;61(1):103370.



Şekil 1. Allo-HKHN sonrası gelişen VOD süreci ile total bilirubin ölçümleri ve DF tedavisi altındaki seyri



Şekil 2. Allo-HKHN sonrası gelişen VOD süreci ile LSM'nin seri TE ölçümleri ve DF tedavisi ile seyri

■ İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Makrofaj

**P-31 Referans Numarası: 112**

**NADİR RASTLANAN BİR İMMÜN YETMEZLİK: CARMİL 2 EKSİKLİĞİ OLAN İKİ ÇOCUK HASTADA NAKİL DENEYİMİ**

**Suar Çakı Kılıç<sup>1</sup>, Gizem Zengin Ersoy<sup>1</sup>, Hayrunnisa Bekis Bozkurt<sup>2</sup>, Ayça Kıyıkım<sup>3</sup>, Begüm Şirin Koç<sup>1</sup>, Murat Elli<sup>1</sup>, Dilşad Koca<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Sbü Ümraniye Eah, Çocuk Kemik İliği Nakil Ünitesi

<sup>2</sup>Sbü Ümraniye Eah, Çocuk Allerji İmmunoloji

<sup>3</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Allerji İmmunoloji

CARMIL2 (Kaplama protein düzenleyici ve miyozin 1 bağlayıcı 2) proteini hücre iskeletinin yapılması, hücre polaritesi, lamellipodial birleşme, membran kıvrılması, akropinositoz ve toplu hücre göçü için gereklidir. CARMIL2 eksikliği, naif T hücre aktivasyonu, proliferasyonu, farklılaşması ve efektör fonksiyonunda işlev bozukluğu ve T hücre hafızasında yetersiz yanıtlarla karakterize nadir bir otozomal resesif hastalıktır. Klinik belirtileri çoğunlukla solunum yolu enfeksiyonları şeklinde tekrarlayan enfeksiyonlardır. Deri özellikleri arasında siğiller, verrüköz papüller, egzematoz dermatit, psoriatik döküntü, seboreik dermatit, tekrarlayan kondilom, güneş ürtikeri ve spongiyotik dermatit bulunur. CARMIL2 eksikliği olan hastalar bazen Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilişkili düz kas tümörlerine yatkındır. Diğer klinik özellikler arasında lenfositik özofajit, disfaji, Crohn hastalığı ve gelişme geriliği yer alır.

Bu çalışmada CARMIL 2 eksikliği tanısı alan iki çocuk hastada başarılı olan allojeneik HKHN deneyimi sunulmuştur.

**Olgu:** Hasta: 16 aylık kız ; İlk kez 3 aylık iken egzema bulguları başlayan hastanın tedaviye rağmen egzemaları düzelmemiş. Tekrarlayan göz ve kulak enfeksiyonları olmuş. Hastanemiz çocuk immünoloji allerji bilim dalına başvuran hastanın yapılan tetkiklerinde Carmil 2 defekti (CARMIL 16:67683017 homozigot) saptandı. Anne baba teyze çocukları olan ve ailede benzer hastalıklarla ölen çocuk öyküsü bulunan hastaya CARMİL 2 eksikliği tanısı konuldu. Allojeneik HKHN için tarafımıza yönlendirilen hastaya MUD (9/10 A Ag mm) PKH nakli yapıldı. Hazırlık rejiminde Treosulfan (12 g/m2/gün,3 gün), fludarabin (30 mg/m2/gün, 5 gün), rATG (10 mg/kg, 3 gün),Tiotepa (2x5 mg/kg, 1 gün) kullanıldı. Csa, MTX ile

immunosupresyon yapıldı. Engraftaman sorunu yaşanmadı. Nakil sonrası +8. Ayda olan hasta tam kimerik ve sorunsuz izlenmektedir.

**Hasta:** 6 yaş 5 aylık kız; 1.5 yaşında hafif egzema öyküsü, 3 yaşında öksürük yakınması başlamış. Sık ÜSYE tanısıyla ayakta antibiyotik tedavileri alma öyküsü olan hasta 6 yaşında ilk kez ASYE tanısıyla hastanede yatan hastanın bronkoskopik örneklemede mycobacterium abscessus üremesi olduğu için primer immün yetmezlik düşünülmüş. Genetik incelemesinde Carmil 2 geninde daha önce tanımlanmış, patojenik homozigot c.1071+1G>T splice varyant saptanmış. Sol surrenal bezde EBV pozitif düz kas tümörü olan hasta allojeneik KIT yapılamk üzere hastanemize yönlendirildi. Hastanın HLA tam uyumlu CARMIL 2 mutasyonu negatif olan kardeşi donör olarak belirlendi. Treosulfan (12 g/m2/gün,3 gün), fludarabin (30 mg/m2/gün, 5 gün), rATG (10 mg/kg, 3 gün) ve rituximab (375 mg/m2/hafta) hazırlık rejimi kullanılarak tam uyumlu kardeş donörden periferik kök hücre kaynaklı HKHN yapıldı. İmmunosupresif olarak MTX, CsA verildi. Nakil sonrası engraftman sorunu olmayan hasta +4. Ayda, tam kimerik komplikasyonsuz izlenmektedir.

**Sonuç:** Nadir görülen CARMIL 2 eksikliği vakalarında HKHN önemli bir tedavi alternatifidir

**Anahtar kelimeler:** immün yetmezlik, kök hücre nakli

**Kaynaklar**

Zhu Y, Ye L, Huang H, Xu X, Liu Y, Wang J, Jin Y. Case report: Primary immunodeficiency due to a novel mutation in CARMIL2 and its response to combined immunomodulatory therapy. Front Pediatr. 2023 Jan 16;10:1042302.

■ Hematopoietik Kök Hücreler

**P-32 Referans Numarası: 116**

**01.09.2023-28.02.2026 TARİHLERİ ARASI PEDIATRİK HEMOTOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ:TEK MERKEZ DENEYİMİMİZ**

**Murat Oral, Defne Ay Tuncel, Ganiye Begül Yağcı**

*Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

Hematopoietik Stem Cell Transplantation (HSCT),pediatrik yaş grubunda malign ve non-malign pek çok hastalıkta küratif tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır.

Çocukluk çağı hematolojik malignitelerinde özellikle;AML,ALL.Solid tümörlerde ise ; Nöroblastoma,Medullablastoma,Ewing Sarkoma ve benign hematolojik hastalıklarda;Beta Talassemia,Sicle Cell Anemia için kök hücre nakli önemli bir tedavi basamağıdır.

Bu çalışmada,merkezimizde;01.09.2023-28.02.2026 tarihleri arasında gerçekleştirilen pediatrik hematopoietik kök hücre nakillerinin demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Pediatrik Hematopoietik Kök Hücre Nakli,Deneyim

**Kaynaklar**

- 1- European Society Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Handbook
- 2- American Society for Transplantation and Cellular Therapy ( ASTCT ) Guideline
- 3- National Comprehensive Cancer Network Cellular Therapy (ASTCT) Guideline

**Tablo 1.** Tanılara Göre Pediatrik HSCT Dağılımı (n=105)

TANI	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Acute Lymphoblastik Lösemi	38	36
Beta Talasemmi	21	20
AML	11	10
Aplastik Anemia	8	7,6
HLH	4	3,8
Neroblastoma	4	3,8
Medullablastoma	2	1,9
LAD	2	1,9
SCA	2	1,9
MDS	2	1,9
İnfant Leucemia	1	0,9
Minge Sendromu	1	0,9
Germ Hücreli Tümör	1	0,9
İmmün Yetmezlik	1	0,9
TOPLAM	105	100

■ Multipl Myelom

P-33

Referans Numarası: 120

**PLAZMA HÜCRE DİSKRAZİSİNİN SEBEP OLDUĞU AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZDA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLI; ÇOK NADİR BİR OLGU RAPORU**

Ferit Avcu<sup>1</sup>, Yasemin Gündüz<sup>1</sup>, Nilgül Yardımcı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Memorial Ankara Hastanesi, Hematoloji Ve Erişkin Kit Merkezi

<sup>2</sup>Memorial Ankara Hastanesi, Nöroloji

Plazma hücre diskrazili hastalıkların seyriinde immün nöropatik hastalıklar gözlenebilmekle birlikte amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi ölümcül motor nöron hastalığının görülmesi ise çok nadirdir. ALS için standart ve etkili bir tedavi bulunmamaktadır. Ayrıca, kök hücre naklinin (KHN) ALS tedavisinde etkisiz olduğu görülmektedir. Plazma hücre diskrazileri klonal plazma hücrelerinin anormal proliferasyonu ile karakterize malign bir hastalıktır. Kemoterapi ve olog transplantasyonu, plazma hücre diskrazilerinde başlıca tedavilerdir. Burada, ALS gelişmesine sebep olan smoldering miyelom tanılı 55 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur. Hasta ALS tanısının ikinci yılında ALS semptomlarının progresyonu nedeniyle araştırılmış, artmış monoklonal M proteini ve kemik iliği plazma hücre oranı ile smoldering miyelom tanısı konulmuştur. Bortezomib+deksametazon (BOR+DEX) tedavisi 4 kür ve idame 10 mg/gün lenalidomid tedavisi ile bir yıl kontrol sağlanan hastada progresyon saptanınca BOR+DEX tedavisi 3 kür sonrası yüksek doz tedavi + olog KHN uygulanmıştır. Smoldering miyelomda olog KHN sonrası tam kontrol sağlanmıştır ve nakil sonrası 36. ayda halen remisyondadır. 36. ayda ALS semptomlarının kötüleşmediği ve stabil kaldığı, hatta bazı semptomların gerilediği gözlenmiştir. Olgumuz, smoldering miyelom sebepli ALS'un olog KHN ile tam ve uzun süreli kontrol sağlandığı literatürdeki ilk olgu olma özelliğine sahiptir. Sonuç olarak; plazma hücre diskrazilerinin sebep olduğu immün nöropatik hastalıkların tedavisinde olog KHN başarı ile uygulanabilir. Plazma hücre diskrazili hastalıkların seyriinde immün nöropatik hastalıklar gözlenebilmekle birlikte amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi ölümcül motor nöron hastalığının görülmesi ise çok nadirdir. ALS için standart ve etkili bir tedavi bulunmamaktadır. Ayrıca, kök hücre naklinin (KHN) ALS tedavisinde etkisiz olduğu görülmektedir. Plazma hücre diskrazileri klonal plazma hücrelerinin anormal proliferasyonu ile karakterize malign bir hastalıktır. Kemoterapi ve olog transplantasyonu, plazma hücre diskrazilerinde başlıca tedavilerdir. Burada, ALS gelişmesine sebep olan smoldering miyelom tanılı 55 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur. Hasta ALS tanısının ikinci yılında ALS semptomlarının progresyonu nedeniyle araştırılmış, artmış monoklonal M proteini ve kemik iliği plazma hücre oranı ile smoldering miyelom tanısı konulmuştur. Bortezomib+deksametazon (BOR+DEX) tedavisi 4 kür ve idame 10 mg/gün lenalidomid tedavisi ile bir yıl kontrol sağlanan hastada progresyon saptanınca BOR+DEX tedavisi 3 kür sonrası yüksek doz tedavi + olog KHN uygulanmıştır. Smoldering miyelomda olog KHN sonrası tam kontrol sağlanmıştır ve nakil sonrası 36. ayda halen remisyondadır. 36. ayda ALS semptomlarının kötüleşmediği ve stabil kaldığı, hatta bazı semptomların gerilediği gözlenmiştir. Olgumuz, smoldering miyelom sebepli ALS'un olog KHN ile tam ve uzun süreli

kontrol sağlandığı literatürdeki ilk olgu olma özelliğine sahiptir. Sonuç olarak; plazma hücre diskrazilerinin sebep olduğu immün nöropatik hastalıkların tedavisinde olog KHN başarı ile uygulanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Smoldering Miyelom; Amyotrofik Lateral Skleroz; Olog Kök Hücre Nakli

**Kaynaklar**

Xie L., and Zhou F.: Autologous stem cell transplantation for a monoclonal gammopathy of undetermined significance mimicking amyotrophic lateral sclerosis: A case report Exp Ther Med. 2014 Jun 27;8(3):988–990.

■ Myelodisplastik Sendromlar

P-34

Referans Numarası: 121

**OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ İLE PREZENTE OLAN STAG2 MUTASYONLU MDS: VENETOKLAKS VE ALLOJENEİK KÖK HÜCRE NAKLİ İLE TAM YANIT ELDE EDİLEN BİR OLGU**

İşıl Erdoğan Özünal

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Hematoloji Kliniği

**Giriş:** Miyelodisplastik sendrom (MDS) çoğunlukla ileri yaşta görülen, displazi ve kemik iliği yetmezliği ile karakterize klonal bir kök hücre hastalığıdır. De-novo veya otoimmün hastalıkların/kanserlerin tedavisi sonrasında gelişebilir. MDS tablosuna otoimmün hastalıkların eşlik edebileceği bilinen bir fenomendir. Otoimmün hastalıklarda kemik iliğinde klonal evölüsyona bağlı displastik hematopoez söz konusu olabilir. MDS' de kemik iliği mikroçevresindeki inflamatuvar aktivite artışı adaptif immün yanıtı neden olabilir ve bu otoimmün hastalıklar ile sonuçlanabilir.

**Amaç:** MDS' ye özgü bazı genetik anomalilerin otoimmün hastalıklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Burada otoimmün hemolitik anemi (OIHA) ile prezente olan, STAG2 mutasyonu saptanan ve Venetoklaks + 5-Azasitidin tedavisinin ardından allojeneik kök hücre nakli yapılarak remisyon sağlanan bir hastayı özetlemeyi amaçladık.

**Olgu:** Yaklaşık 2 aydır nefes darlığı, eforla çarpıntı ve halsizlik yakınmaları olan 55 yaşındaki erkek hasta derin anemi ve trombositopeni ile iç hastalıkları kliniğine yatırılmış. Fizik muayenede cildi soluk ve ikterik olan, organomegali ve LAP olmayan hastanın tetkiklerinde bisitopeni (Hb: 5,3 gr/dl, plt: 81000), direkt Coombs testi pozitifliği (IgG ile +2 pozitif, kompleman ile negatif) görülmüş. İndirekt Coombs testi negatif, MCV-LDH ve retikülosit yüksek, haptogloblin düşük, serum B12 düzeyi normal olan hastaya Coombs pozitif OIHA tanısı ile 40 mg/gün Metilprednizolon, ardından yanıt alınmadığı için IVIG tedavisi uygulanmış ve bu sürece 2 ünite eritrosit transfüzyonu yapılmış. Hasta bu tedavilere yanıt alınamayınca ileri tetkik için kliniğimize yönlendirildi. Başvurusundaki laboratuvar sonuçları Tablo 1' de ve Resim 1' de özetlenmiştir.

Çevresel kan yaymasında anizozitoz, polikromazi, gözyaşı hücreleri, makroovalositoz, yaygın ortokromatofilik eritroblastlar, nötrofillerde hipo ve hipersegmentasyon gibi displazi bulguları ve arada belirgin nükleollü miyeloid blastlar (%2) görüldü, trombositler kümeli izlendi (Resim 2). Kemik iliği aspirasyon örneğinden çalışılan akış sitometrisinde %9 miyeloid blast görüldü, kemik iliği biyopsisi MDS-IB 1 ile uyumlu bulundu. Karyotip 46,XY[7] olan hastanın kemik iliği aspirasyon örneğinden çalışılan miyeloid NGS panelinde STAG2 geninde c.1906del p.(Tyr636ThrsFter15) frameshift değişimi alel fraksiyonu %91,7 olarak gözlemlendi. FLT3 geninde mutasyon saptanmadı. FISH incelemesinde t(15;17), del5q31, monozomi/trizomi 7 ve 8, t(8;21), inv16, t(9;22), del11q22, del20q12, del7q31 negatif bulundu.

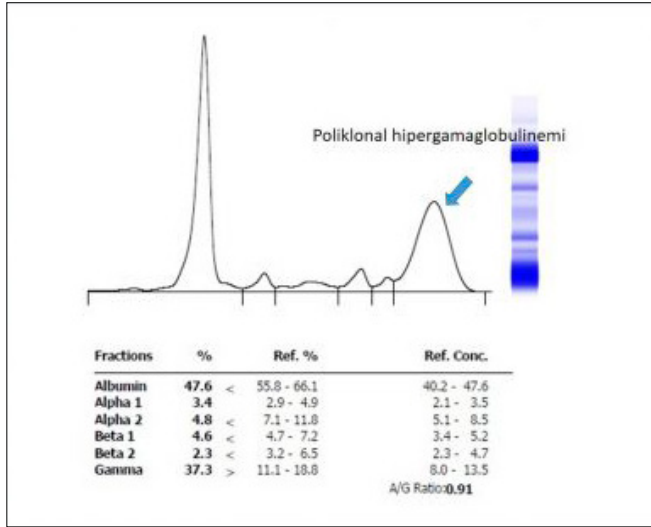
IPSS-R (skor: 5) ve IPSS-M (skor: 0,82) skorlarına göre yüksek riskli MDS ve buna eşlik eden OIHA olarak değerlendirilen hastaya 5-Azasitidin ile birlikte 5 mg/gün Prednizolon başlandı, 3 kurs tedavi ile hemoglobin düzeyi stabil kalmakla beraber LDH seviyesinde düzelme izlenmedi (Resim 3). MDS bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde MDS ile ilişkili, tedaviye dirençli OIHA' nin kontrol altına alınabilmesi için steroid tedavisi kesilerek 5-Azasitidin'e Venetoklaks eklendi. Doz rump-up ile 100 mg/gün-200 mg/gün-400 mg/gün olacak şekilde başlanan Venetoklaks sonrası LDH değeri normale dönen ve anemisi tamamen düzelen, direkt Coombs testi negatifleşen hastanın Ven-AZA tedavisi toplam 2 kurs uygulandı. Ardından yapılan kemik iliği biyopsisinde blast izlenmedi, STAG2 mutasyonunun negatifleştiği görüldü ve hastaya 6/6 HLA ve kan grubu uyumlu kız kardeşinden Fludarabin-Busulfan hazırlama rejimi ile allojeneik kök hücre nakli yapıldı. Nakil sonrası 3. ayda %100 kimerik, 10. ayda remisyonunda ve hematolojik tam yanıtı olan hasta kliniğimizde halen ilaçsız takip edilmektedir.

**Tartışma:** Otoimmün hastalıklar MDS' ye eşlik ettiğinde tedaviye direnç görülebilir ve yönetimi zor olabilir. Bu durumda MDS' nin iyi kontrolü bizim hastamızda olduğu gibi klinik tablonun düzelmesini sağlayacaktır. Hastamızda NGS ile STAG2 mutasyonunun saptanması tedaviye Venetoklaks eklenmesini sağlamış ve böylece hem MDS hem hemolitik anemi düzelmiştir.

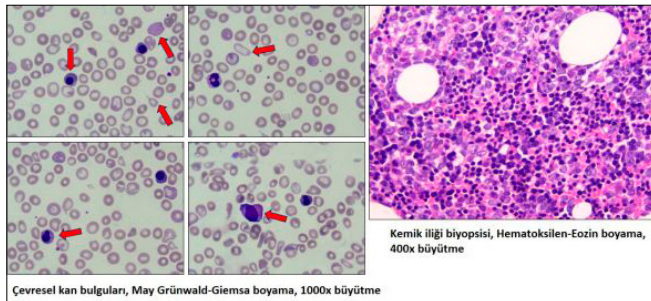
**Anahtar kelimeler:** MDS, otoimmün hemolitik anemi, STAG2, Azasitidin, Venetoklaks

**Kaynaklar**

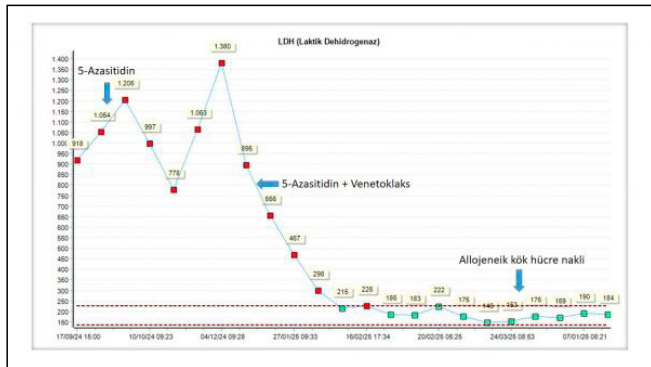
1. Hochman, Michael J., and Amy E. DeZern. "Myelodysplastic syndrome and autoimmune disorders: two sides of the same coin?" The Lancet Haematology 9.7 (2022): e523-e534.
2. Katamesh, Bahga, et al. "Autoimmune manifestations in STAG2-mutated myeloid neoplasms." Annals of Hematology 101.12 (2022): 2785-2787.
3. Fozza, Claudio, et al. "Autoimmune disorders associated with myelodysplastic syndromes: Clinical, prognostic and therapeutic implications." Leukemia Research 117 (2022): 106856.



Resim 1. Serum protein elektroforezinde gama bölgesinde poliklonal artış görülüyor.



Resim 2. Çevresel kan ve kemik iliği bulguları. Çevresel kan yaymasında anizisitoz, poikilositöz, polikromazi, displastik nükleuslu ortokromatofilik eritroblastlar, gözyaşı ve kalem hücreleri, hedef hücreler ve miyeloid blast görülmüyor. Kemik iliğinde ise hipersellülarite ve eritroid hiperplazi izleniyor.



Resim 3. Tedavi sürecinde LDH seyri

Tablo 1. Hastanın başvuru sırasındaki laboratuvar parametreleri ve referans aralıkları

Parametre	Sonuç	Referans değerler
Hb (gr/dl)	6,9	13-16,5
MCV (fl)	99,7	80-100
Lökosit ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	6,3	4-10
Trombosit ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	91	100-400
Nötrofil (mutlak değer)	3,98	2-7
Retikülosit (%)	11,04	0,3-3
Üre (mg/dl)	56	16,6-48,5
Kreatinin (mg/dl)	1,05	0,7-1,2
Ürik asit (mg/dl)	5,7	3,4-7
ALT (U/L)	27	0-40
AST (U/L)	51	0-41
Alkalen fosfataz(U/L)	68	40-129
GGT (U/L)	98	0-60
Laktat dehidrojenaz (U/L)	918	135-225
Total bilirubin (mg/dl)	2,41	0-1,2
İndirekt bilirubin (mg/dl)	1,66	0-1
Total protein (g/L)	84,3	66-87
Albumin (g/L)	36,2	35-52
CRP (mg/L)	46	0-5
Sedimentasyon (mm/saat)	16	<20
Serum demiri ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	113	33-193
TDBK ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	286	120-530
Ferritin ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	1105	30-400
B12 (ng/L)	675	197-771
Trigliserid (mg/dl)	111	<150
PT (sn)	12,3	10,5-14,5
aPTT (sn)	19,9	21-35
Fibrinojen (mg/dl)	288,6	170-420
Haptoglobin	<0,1	0,3-2
IgG (g/L)	31,65	7-16
Kompleman 3 (C3) (g/L)	0,99	0,9-1,8
Kompleman 4 (C4) (g/L)	0,16	0,1-0,4
Coombs (Direkt / indirekt)	+2 pozitif / negatif	
ANA - Anti ds DNA	negatif / negatif	
Anti-SSA - Anti-SSB	negatif / negatif	
Anti Jo 1 - Anti-Sm/RNP	negatif / negatif	
Anti histon antikor - Anti nükleosom	negatif / negatif	
Anti-Scl 70 - Anti ribozomal P protein	negatif / negatif	
RO-52	+3 pozitif	
Anti Sm	DFS-70 +2 pozitif, AMA M2 +2 pozitif	

■ Aplastik Anemi

P-35

Referans Numarası: 125

**APLASTİK ANEMİLİ ÇOCUKLARDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Yeter Düzenli Kar<sup>1</sup>, Fatma Arslan<sup>2</sup>, Numan Alperen Katmer<sup>1</sup>, Uğur Cem Mete<sup>1</sup>, Melike Sezgin Evim<sup>1</sup>, Adalet Meral Güneş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Erzurum Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

**Amaç:** Aplastik anemi (AA); anormal infiltrasyon veya kemik iliği fibrozisi olmaksızın hiposellüler kemik iliği ile birlikte pansitopeni olarak tanımlanan, nadir ve heterojen bir hastalıktır. Çalışmada AA tanılı hastalarımızın allojenik kök hücre nakli sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2017-Ocak 2026 tarihleri arasında merkezimizde allojenik hematopoetik kök hücre nakli ile tedavi edilen 11 pediatrik AA hastasının verileri elektronik dosya kayıtlarından geriye dönük olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Üç Fankoni AA, bir MECOM mutasyonu saptanan AA, bir disritropoetik anemi ve 6 ağır edinsel AA olmak üzere toplam 11 allojenik

hematopoetik kök hücre nakli yapıldı. Hastaların median tanı yaşı 7,5 yaş (min=5-max=17,5), nakil sırasında median 9 yaş (min=5,7-max=18) ve hastaların %67'si kızdı. Ortalama tanı-nakil arası süre 1 (min=0,5-max=3,5) yıld ve 4'ü MSD, 5'i MUD, 2'si haploidentik nakildi. Hazırlık rejimi olarak; siklofosamid, fludarabin ve ATG ve/veya düşük doz TBI(200Gy) temelli rejimler kullanılmıştır. Siklofosamid dozu toplam 100-120 mg/kg olarak verildi. İnfüze edilen CD34+ hücre sayısı median  $6,3 \times 10^6$ /kg (min=4,7 max=8,6)'di. Ortalama nötrofil engraftman zamanı 19 gün (min=12-max=23) ve trombosit engraftman zamanı 27 (min=8-max=45) gündü. Akut greft versus host hastalığı hiçbir olguda gelişmedi.

Edinsel AA'li bir olguya primer graft yetmezliği nedeniyle, +31. günde CD34:  $6,8 \times 10^6$ /kg donör kök hücre boost amaçlı verildi. Diseritropoetik anemili diğer bir olguda ise poor graft gelişmesi nedeniyle +38. günde selektif CD34:  $11,4 \times 10^6$ /kg kök hücre verildi. Her iki olguda da GvHD gelişmeden, engraftment ilk 14 gün içinde gelişti. İki hastada postnakil CMV enfeksiyonu gelişti ve gansiklovir ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. Tüm hastalar median 7 yıl (min=1-max=8) tam kimerik olarak izlenmekte olup, hiçbirinde komplikasyon gelişmedi.

**Sonuç:** Çalışmamızda AA olgularında hematopoietik kök hücre nakli sonuçları değerlendirildi ve izlem süresince GvHD ve mortalite görülmedi. FAA olgularında DNA tamir kusuru nedeniyle azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimleri ve dikkatli toksisite yönetimi ön planda olup, nakil stratejisinin bireyselleştirilmesi komplikasyonları azaltmada kritiktir. Edinsel AA'da ise etkin immünsüpresif tedaviye yanıtsızlık durumunda veya yüksek riskli özellikler varlığında immünsüpresif tedavi verilmeden erken nakil kararı verilmesi uzun dönem hastaliksız sağkalımı destekleyen bir yaklaşımdır. Primer graft failure ve poor graft fonksiyonu erken tanımlanmalı ve bu hastalarda boost veya selektif CD34 kök hücre infüzyonu hızlı verilmesi ile hastalarda hastaliksız sağkalım artmaktadır. Bununla birlikte Fankoni AA'da uzun dönem izlemde sekonder malignite ve organ toksisiteleri açısından yakın takip gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Aplastik Anemi, Edinsel, Fankoni, MECOM, Kök Hücre Nakli  
**Kaynaklar**

- İşık, P. (2019). Edinsel Aplastik Anemili Çocuklarda Allojenik Kök Hücre Nakli. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi, 13(2), 57-62.
- Aksoylar, S., Çetingül, N., & Kansoy, S. (2012). Ağır edinsel aplastik anemili çocuklarda kök hücre transplantasyonu: 15 olgunun değerlendirilmesi. Ege Tıp Dergisi, 51(1), 31-35.
- Karakaş, Z., & Fişgin, T. (2019). Çocukluk Çağında Hematopoetik Kök Hücre Nakli. Klinik Tıp Pediatri Dergisi, 11(6), 273-279.

## ■ Hematopoietik Kök Hücreler

P-36

Referans Numarası: 126

### PEDİATRİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ ÜNİTESİNDE KALICI KATETER KULLANIMINDA HEMŞİRELİK BAKIMI VE YÖNETİMİ

**Alime Durmaz, Medine İlksen Kılınc, Almina Şimşek, Aliye Kayar, Berkan Dağlıoğlu, Nida Yüce, İsmet Eren, Duygu Çiftçi, Eda Aslan, Meryem Kılınc, İpek Doğan, Sümeyya Mutlay Öner, Murat Oral, Defne Ay Tuncel, Ganiye Begül Yağcı**

Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Hematopoietik Kök Hücre Nakli (HKHN) sürecinde santral venöz kalıcı kateterler; yüksek doz kemoterapi uygulamaları, kan ürünleri transfüzyonları, total parenteral beslenme ve uzun süreli intravenöz tedaviler için vazgeçilmezdir.

Ancak kateter ilişkili enfeksiyonlar, tromboz, mekanik komplikasyonlar ve istemsiz çıkış gibi durumlar pediatrik nakil hastalarında morbiditeyi arttırmaktadır. Bu süreçte kateter bakımının sürekliliği ve standardizasyonu, özellikle hemşirelik uygulamaları ile doğrudan ilişkilidir.

Bu çalışmada, pediatrik kemik iliği nakil ünitesinde kalıcı kateter kullanım sürecinin değerlendirilmesi ve hemşirelik bakımının kateter devamlılığı ile komplikasyon oranlarına etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Pediatrik kemik iliği nakli, kalıcı kateter, hemşirelik bakımı.

#### Kaynaklar

- European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Handbook on HSCT. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections.
- Infusion Nurses Society (INS) Infusion Therapy Standards of Practice.

## ■ Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-37

Referans Numarası: 127

### HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI BK VİRÜS POZİTİFLİĞİNDE İNTRAVEZİKAL CİDOFOVİR UYGULAMASI: OLGU SUNUMU

**Almina Şimşek, Nida Yüce, Alime Durmaz, Medine İlksen Kılınc, Meryem Kılınc, İsmet Eren, Berkan Dağlıoğlu, İpek Doğan, Duygu Çiftçi, Sümeyya Mutlay Öner, Eda Aslan, Aliye Kayar, Murat Oral, Defne Ay Tuncel, Ganiye Begül Yağcı**

Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında gelişen viral enfeksiyonlar önemli morbidite nedenlerinden biridir. BK virüsü özellikle immünsüpresyonun derin olduğu dönemde reaktif olarak hemorajik sistit gelişimine yol açabilmektedir. Nakil sonrası hemorajik sistit insidansı %5-25 arasında bildirilmektedir ve ciddi disfonksiyon ile seyredebilir.

BK virüsü ilişkili hemorajik sistitin yönetimi; destek tedavileri, immünsüpresyonun azaltılması ve antiviral ajanları içermektedir. Sistemik cidofovir kullanımı antiviral etkinlik göstermekle birlikte nefrotoksisite riski nedeniyle sınırlı kullanılmaktadır. Bu nedenle son yıllarda intravezikal cidofovir uygulaması, sistemik toksisiteyi azaltarak lokal antiviral etki sağlaması açısından alternatif bir tedavi yaklaşımı olarak dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada hematopoetik kök hücre nakli sonrası BK virüs pozitifliği gelişen ve intravezikal cidofovir tedavisi uygulanan olguların klinik özelliklerinin literatür eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** BK virüsü, intravezikal cidofovir, hematopoetik kök hücre nakli  
**Kaynaklar**

- 1-BK virus infection in transplant recipients: an overview. Clin Microbiol Rev.
- 2-Hemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation: Incidence and management. Biol Blood Marrow Transplant.
- 3-Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: systematic review. Transpl Infect Dis.

Olgu 1	ALL/HRG tanımlı kız hasta, 10/10 uyumlu akraba dışı, hematopoetik kök hücre nakli yapıldı.
Olgu 2	ALL/HRG tanımlı erkek hasta, 10/10 uyumlu akraba dışı, hematopoetik kök hücre nakli yapıldı.
Olgu 3	RALL tanımlı erkek hasta, 10/10 akraba dışı, hematopoetik kök hücre nakli yapıldı.
Olgu 4	RALL tanımlı erkek hasta, 10/10 uyumlu akraba dışı, hematopoetik kök hücre nakli yapıldı.
Olgu 5	ALL/HRG tanımlı kız hasta, 10/10 uyumlu, akraba dışı, hematopoetik kök hücre nakli yapıldı.
Olgu 6	RALL tanımlı erkek hasta, 10/10 uyumlu, akraba dışı, hematopoetik kök hücre nakli yapıldı.

## ■ Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

P-38

Referans Numarası: 129

### MİTOKONDRİYAL NÖROGASTROİNTESTİNAL ENSEFALOMİYOPATİ ŞÜPHESİ OLAN HASTADA ALLOGENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKİL DENEYİMİ:

**Defne Ay Tuncel, Murat Oral, Ganiye Begül Yağcı**

Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopati (MINGIE), nükleer DNA da yer alan TYMP gen mutasyonlarına bağlı gelişen, nadir ve progresif seyirli bir mitokondriyal hastalıktır. Hastalık tipik olarak gastrointestinal dismotilte, kili, kaybı/kilo alamama, periferik nöropati ve nörolojik bulgular ile karakterizedir. Tanı süreci klinik heterojenite ve genetik varyantların yarımlanmasıyla güçlükle nedeni ile zorlayıcıdır. Allogenic hematopoietik kök hücre nakli (AHKN), hastalığın metabolik defektini hedefleyen potansiyel küratif tedavi seçeneklerinden biridir.

**Anahtar kelimeler:** MINGIE sendromu, genetik, HKN

#### Kaynaklar

1. Hirano M, Nishigaki Y, Marti R. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy
2. Halter JP, et al. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation for MINGIE
- 3-Garone C, Taylor RW, PLG-relatet mitokondrial disorders

■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-39

Referans Numarası: 134

**STEROİD DİRENÇLİ AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞINDA RUKSOLİTİNİB: TEK MERKEZLİ GERÇEK YAŞAM DENEYİMİ**

**Tuncay Atas<sup>1</sup>, Guldana Zulfaliyeva<sup>1</sup>, Ali Ahadzade<sup>1</sup>, Tuba Özkan Tekin<sup>1</sup>, Deniz Özmen İbiş<sup>1</sup>, Umut Yılmaz<sup>2</sup>, Tuğrul Elverdi<sup>1</sup>, Ayşe Salihioğlu<sup>1</sup>, Ahmet Emre Eşkazan<sup>1</sup>, Muhlis Cem Ar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Akut graft-versus-host(aGVHD) hastalığı allojenik hematopoietik kök hücre nakli sonrası mortaliteyi belirleyen temel komplikasyonlardan biridir. Janus kinaz (JAK) inhibitörü rüksolitinib, immün disregülasyonu hedefleyen mekanizması ile son yıllarda önemli bir tedavi alternatifine haline gelmiştir. Bu çalışmanın amacı, merkezimizde steroid refrakter akut GVHD nedeniyle rüksolitinib tedavisi uygulanan hastaların gerçek yaşam verilerinin değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Retrospektif tek merkezli bu çalışmada, allojenik hematopoietik kök hücre nakli sonrası steroid refrakter/steroid bağımlı akut GVHD nedeniyle rüksolitinib tedavisi alan 10 hasta değerlendirildi.

Demografik veriler, altta yatan hastalık, nakil özellikleri, GVHD organ tutulumu, eşlik eden tedaviler ve klinik sonuçlar incelendi

Tedavi yanıtı organ tutulumunda klinik iyileşme ve steroid ihtiyacındaki azalma ile tanımlandı. Çalışmanın birinci sonlanım noktaları toplam yanıt oranı (ORR), yanıt süresi, yanıt kaybı, nüks dışı mortalite ve GVHD'siz nüksüz sağkalım (GRFS) olarak belirlendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 10 hastanın ortalama yaşı 45,2 yıl (16–66) idi. Altta yatan hastalıklar: 2 hastada Hodgkin Lenfoma (HL), 3 hastada Non-Hodgkin lenfoma (NHL), 3 hastada Akut Miyeloid Lösemi (AML), 1 hastada Miyelodisplastik Sendrom (MDS) ve 1 hastada Primer Miyelofibrozis (PMF).

Hastaların 5'i MRD, 3'ü haploidentik ve 2'si MUD nakil almıştı. Akut GVHD en sık gastrointestinal sistem tutulumu ile izlendi; 3 hastada izole GIS, 3 hastada izole Deri, 2 hastada GIS + Deri tutulumu, 1 hastada GIS + KC tutulumu ve 1 hastada GIS + Deri+KC tutulumu mevcuttu.

Akut GVHD tedavisinde 6 hastada ikili ilaç (metilprednizolon + rüksolitinib) kombinasyonu kullanıldı. Dört hastada üç veya üçten fazla ilaç kombine edildi. Rüksolitinib ve metilprednizolon kombinasyonuna en sık eklenen anti-GVHD tedavi ekstrakorporeal fotoferez (ECP) olup 4 hastada (%40) uygulanmıştı. Bunu mikofenolat mofetil (n=3) ve siklosporin (n=2) izlemiştir. Ayrıca  $\alpha$ 1-antitripsin (n=1), vedolizumab (n=1) ve etanercept (n=1) tedavile eklenmiştir.

Tedavi alt grupları değerlendirildiğinde, üç veya daha fazla ajan içeren kombinasyon tedavisi alan hastalarda yanıt oranı %25 iken, ikili tedavi alan hastalarda yanıt oranı %33.3.Genel klinik sonuçlar incelendiğinde, nüks dışı mortalite (NRM) oranı %40 olarak saptandı. Nüks dışı ölümlerin üçü enfeksiyon komplikasyonlarına, biri ise GVHD progresyonu sonucu gelişen organ yetersizliğine bağlı idi.

**Tartışma:** Çalışmamızda steroid-refrakter akut GVHD nedeniyle rüksolitinib tedavisi alan hastalarda toplam yanıt oranı %30 olarak saptandı.40 hastayı içeren bir çalışmada toplam yanıt oranı %57 olarak bildirilmiştir(1) Buna karşılık bizim verilerimizde elde edilen %30'luk yanıt oranı yapılan çalışmaya kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu farkın; çalışmamızdaki hasta sayısının sınırlı olması, hasta popülasyonunun heterojen özellikler göstermesi, altta yatan hematoloji hastalıklarının farklılığı, uygulanan hazırlık rejimleri ile GVHD profilaksi stratejilerindeki değişkenlik ve donör uyumluluğundaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Rüksolitinib tedavisine ortalama yanıt süresinin 16 gün olması,erken dönemde klinik yanıt oluşturabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar bazı klinik çalışmalarda yanıt değerlendirmesi için 28. gün esas alınsa da, gerçek yaşam pratiğinde klinik iyileşmenin daha erken dönemde gözlemlendiği bilinmektedir.(2)

**Sonuç:** Bu çalışmamızda organ-spesifik değerlendirmede deri tutulumunda daha hızlı ve belirgin yanıtlar gözlenirken,ileri derecede (grade 3–4) gastrointestinal tutulumda tedavi yanıtının sınırlı kaldığı dikkat çekmiştir. Bu hastalarda sıklıkla ek immünsüpresif tedavi gereksinimi

ortaya çıkmıştır. Bulgularımız, akut GVHD'de tedavi yanıtının organ tutulumuna göre farklılık gösterebileceğini ve tedavi yaklaşımının hastalık şiddeti ile klinik özellikler dikkate alınarak bireyselleştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akut graft versus host hastalığı, Rüksolitinib, Klinik yanıt

**Kaynaklar**

Real-world experience with ruxolitinib therapy for steroid-refractory acute GVHD  
The role of ruxolitinib in the management of acute GVHD

**Steroid Dirençli Akut graft versus host Hastalığında Rüksolitinib Verisi**

Hasta	Yaş	Tam	Nakil Tarihi	Nakil Tipi	GVHD Tutulumu	Tedavi Grubu	Rüksolitinib Yanıtı	Yanıt Verme Süresi (gün)	Yanıt Kaybı	Nüks Dışı Ölüm	GRFS
1	56	AML	09/2024	MRD	GIS + Deri	İkili	Yanıtız	-	-	Var	Yok
2	66	MDS	03/2025	MUD	GIS	İkili	Yanıtız	-	-	Var	Yok
3	58	DBHL	06/2024	MRD	Deri	23 ajan	Yanıtız	-	-	Yok	Yok
4	27	AML	11/2024	Haploidentik	GIS	23 ajan	Yanıtı	12	Var	Yok	Var
5	58	NHL	02/2025	Haploidentik	GIS + KC	İkili	Yanıtız	-	-	Yok	Yok
6	38	HL	09/2025	MRD	Deri	23 ajan	Yanıt	16	Yok	Var	Yok
7	22	HL	09/2025	Haploidentik	GIS+KC+DERİ	İkili	Yanıtız	-	-	Yok	Var
8	47	NHL	03/2025	MRD	GIS	İkili	Yanıtız	-	-	Yok	Yok
9	16	AML	11/2022	MRD	Deri	İkili	Yanıt	20	Yok	Yok	Yok
10	64	PMF	07/2021	MUD	GIS+KC+DERİ	23 ajan	Yanıtız	-	-	Var	Yok

AML: Akut Miyeloid Lösemi; GIS:Gastrointestinal sistem; GRFS: GVHD'siz nüksüz sağkalım; Haplo: Yarı uyumlu verici; HL: Hodgkin lenfoma; KC:karaciğer; MDS: Miyelodisplastik sendrom; MRD:Tam uyumlu akraba verici; MUD: Tam uyumlu akraba dışı verici; NHL:Non Hodgkin lenfoma; PMF:Primer Miyelofibrozis

■ İmmün Yetmezlik Hastalıkları ve Makrofaj

P-40

Referans Numarası: 135

**KRONİK GRANÜLOMATOZ HASTALIKTA ALLOJENİK HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ: ERİŞKİN OLGU**

**Sevgül Çil Kazan<sup>1</sup>, Esmâ Solaz<sup>2</sup>, Dilara Fatma Kocack Uygun<sup>3</sup>, Orhan Kemal Yücel<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Kemik İliği Nakil Ünitesi, antalya

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, antalya

<sup>3</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediyatrik İmmünoloji Ve Allerji Bilim Dalı, antalya

**Giriş:** Kronik granülatöz hastalık (KGH), fagositlerde nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH ) oksidaz kompleksinin genetik defektlerine bağlı gelişen nadir bir primer immün yetmezliktir. Bu defekt, nötrofillerin ve monositlerin mikroorganizmalara karşı oksidatif patlama yanıtını bozarak özellikle katalaz pozitif bakteriler ve mantarlarla tekrarlayan enfeksiyonlara yatkınlığa yol açar.

KGH klinik olarak tekrarlayan pnömoni, lenfadenit, karaciğer apseleri, osteomyelit ve invaziv fungal enfeksiyonların yanı sıra granülom oluşumuna bağlı obstrüktif komplikasyonlarla karakterizedir. Çoğu olgu çocukluk çağında tanı almakla birlikte, özellikle rezidüel NADPH oksidaz aktivitesine sahip hastalarda tanı erişkin yaşa kadar gecikebilmektedir.

Profilaktik antibiyotik, antifungal tedavi ve interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) uygulaması enfeksiyon sıklığını azaltılabilir de günümüzde KGH için küratif tedavi seçeneği allojenik hematopoietik kök hücre naklidir (AHKHN). Son yıllarda hazırlama rejimlerinde, HLA tam uyumlu donör seçiminde ve destek tedavilerde sağlanan gelişmeler sayesinde erişkin hastalarda da başarılı nakil sonuçları bildirilmektedir.

Burada erişkin yaşta tanı alan ve HLA tam uyumlu kardeş vericiden allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan KGH olgusunu sunmaktayız.

**Olgu:** Ateş ve solunum sıkıntısı nedeniyle Akdeniz Üniversitesi Çocuk Acil'e başvuran 17 yaş erkek hasta nekrotizan pnömoni , tüberküloz ön tanıları ile Çocuk Enfeksiyon Kliniğine Şubat 2024 'de yatırılmış. Bu süreçte Dihidrorhodamin (DHR) oksidasyon testi KHG ile uyumlu bulunmuş, genetik analizde CYBB geninde hemizigot mutasyon saptanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda hastaya Çocuk İmmünoloji tarafından kronik granülatöz hastalık tanısı konulmuştur.

Çocuk İmmünoloji ve Çocuk Enfeksiyon hastalıkları tarafından takip edilen hasta, küratif tedavi amacıyla hematopoietik kök hücre nakli endikasyonu konarak nakil açısından tarafımıza yönlendirilmiştir. HLA tam uyumlu kardeş vericisi olan hastanın kardeşinden KGH ile ilgili genetik testler çalışılmış, KGH için taşıyıcı olduğu saptanmıştır. Multidisipliner konsey kararı ile HLA tam uyumlu kardeş vericisinden AHKHN olabileceği kararı alınmıştır.

HLA tam uyumlu kardeş donörden Ekim 2025'te myeloablative hazırlama rejimi (FLU-BU, GvHH profilaksisi de metotreksat, siklosporin ve ATG) ile AHKHN yapıldı. Kök hücre kaynağı olarak periferik hematopoietik kök hücre kullanıldı, verilen hücre miktarı CD34 :6,64x 10<sup>6</sup> /kg idi.

Antifungal ve antiviral profilaksi dışında göğüs hastalıkları takibinde olan hastaya tüberküloz profilaksisi olarak izoniazid'e devam edildi. Nakil sürecinde febril nötropeni ve grade 2 oral mukozit gelişen hastaya enfeksiyon hastalıkları görüşü doğrultusunda geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (meropenem ve teikoplanin) başlandı. Ağız bakımı uygulandı. Nötrofil engraftmanı D+11'de, trombosit engraftmanı D+13'te gerçekleşti. Hasta D+17'de takip ve önerilerle taburcu edildi.

Takiplerinde GvHH bulgusu olmayan hasta sorunsuz izlenmektedir. 1. ve 3. ay değerlendirmelerinde %100 donör kimerizmi saptandı. En son poliklinikte 03 Mart 2026'da görüldü, nakil sonrası yaklaşık 5. ayda halen immünsupresif tedavi altında, sorunsuz izlenmektedir.

**Sonuç:** KGH'de allojenik hematopoietik kök hücre nakli günümüzde küratif tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Gelişen hazırlama rejimleri, gelişmiş GVHH profilaksisi ve donör seçeneklerinin artması sayesinde transplantasyon sonuçları belirgin şekilde iyileşmiştir. Son yıllarda bildirilen çalışmalarda erişkin KGH hastalarında da başarılı nakil sonuçları elde edildiği gösterilmiştir.

Bu olgu, erişkin yaşta tanı alan KGH hastalarında HLA uyumlu verici varlığında allojenik hematopoietik kök hücre naklinin güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** kronik granülomatoz hastalık, hematopoietik kök hücre nakli

## ■ Multipl Myelom

P-41

Referans Numarası: 142

### OTOLOG NAKİL YAPILAN YAŞLI MULTİPL MYELOM HASTALARINDA CONUT SKORUNUN PROGNOZA ETKİSİ

Aykut Avcı<sup>1</sup>, Emin Kaya<sup>2</sup>, Mehmet Erkurt<sup>2</sup>, İrfan Kuku<sup>2</sup>, İlhami Berber<sup>2</sup>, Ahmet Sarıcı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad Matalya

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ad Hematoloji Bd Matalya

**Amaç:** Bu çalışmada Kontrollü Nutrisyonel Değerlendirme (CONUT) skorunun olog nakil yapılmış multiple myeloma hastalardaki prognostik rolünü ve sağkalım üzerindeki olası etkisinin araştırılması amaçlandı.

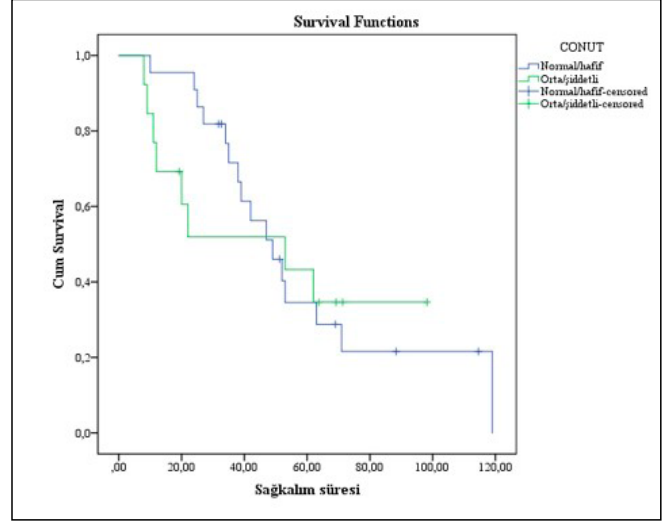
**Gereç ve Yöntem:** 2010-2023 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD ve Kemik iliği Nakli Ünitesinde olog nakil yapılan 65 yaş üstü multiple myelom hastalarının verileri retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışma kapsamında 38 hastanın verileri analiz edilmiştir. Olguların %31,6'sı kadın, %68,4'ü erkek olup yaş ortancası 75,5 yıl olarak belirlendi. Hastaların %60,5'inde komorbidite mevcuttu ve en yaygın komorbiditeler hipertansiyon (%73,9) ve koroner arter hastalığı (%47,8) olduğu görüldü. Beslenme durumunu değerlendiren CONUT skoru analiz edildiğinde, hastaların %21,1'inin skoru normal, %36,8'inin hafif, %36,8'inin orta, %5,3'ünün ise şiddetli malnütrisyon düzeyinde olduğu saptandı. Yaş faktörü ile CONUT skoru arasında anlamlı bir ilişki bulundu; 75 yaş üzeri hastaların normal olmayan CONUT skorlarına sahip olma oranının daha yüksek olduğu tespit edildi. Sağkalım analizinde genel sağkalım oranı %34,2, ortalama sağkalım süresi 68,7 ay olarak hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım oranı %15,8, ortalama takip süresi ise 38,6 ay olarak bulundu. CONUT skorunun genel ve progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Şekil 1,2)

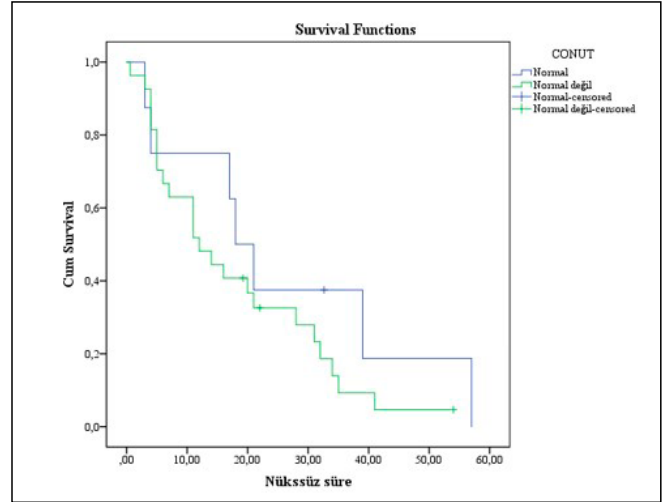
**Tartışma:** Çalışmamızdaki hastaların takibinde; %60,5'inde enfeksiyon geliştiği saptanmıştır. Literatürde, CONUT skoru yüksek olan hastalarda enfeksiyon insidansının daha yüksek olduğu ve bunun beslenme bozukluğu ve immün yetmezlikle ilişkili olduğu, multiple myelom hastalarında mortaliteyi artıran önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Benzer şekilde, CONUT skoru yüksek olan hastaların düşük lenfosit düzeyleri nedeniyle

immün yetmezlik riskinin daha fazla olduğu ve enfeksiyon gelişimine yatkın oldukları literatürde de desteklenmektedir. Ancak çalışmamızda CONUT skoru ile enfeksiyon sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde; çalışmamızda CONUT skorunun genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı belirlenmiştir (p>0,05). Ancak, literatürdeki diğer çalışmalar, beslenme durumunun diğer kanser türlerinde prognozu etkileyebileceğini göstermiştir. Bulgularımızın literatür ile uyumlu olmaması muhtemelen tek merkezden yapılan kısıtlı hasta sayısından kaynaklı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Multiple Myelom, CONUT Skoru, Prognoz, Olog Kemik iliği Nakli



Şekil 1. CONUT skoruna göre genel sağkalım grafiği



Şekil 2. CONUT skoruna göre Progresyonsuz sağkalım

## ■ Graft-versus-host Hastalığı - Klinik

P-42

Referans Numarası: 150

### KRONİK GVHH HASTALIĞINDA İMATİNİB ETKİNLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

Hadis Vatandaş<sup>1</sup>, Guldana Zulfaliyeva<sup>2</sup>, Ali Ahadzade<sup>2</sup>, Tuğrul Elverdi<sup>2</sup>, Ahmet Emre Eşkazan<sup>2</sup>, Ayşe Salihioğlu<sup>2</sup>, Muhlis Cem Ar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Istanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

**Giriş:** Graft-versus-host hastalığı (GVHH), greft kaynaklı T ve B lenfositlerin alıcı dokulara saldırması sonucu gelişen ve allojenik kök hücre naklinin (ANKH) başarısını sınırlayan önemli komplikasyonlardan biridir. İnsidansı %30-70 olup relaps dışı morbiditenin başlıca nedenlerinden biridir. Steroid dirençli veya bağımlı hastalıkta, ruksolitinib, belumosudil ve ibrutinib öncesi dönemde standart ikinci basamak tedavi seçeneklerinin



öngörüldü. Proteinin hiç üretilmemesi nedeniyle enzim aktivatörlerinden fayda görmeyeceği değerlendirilen hastaya, ağır demir birikimi (Karaciğer T2\*: 6.8 ms, Ferritin >1200 µg/L) ve artan transfüzyon yükü nedeniyle nakil kararı alındı. Tam uyumlu kardeş vericiden (mutasyon açısından heterozigot taşıyıcı) kemik iliği ve periferik kan kök hücreleri kombine edilerek nakil gerçekleştirildi. Hazırlama rejiminde treosulfan, fludarabin, tiyotepa ve ATG tercih edildi. Nakil sonrası +11. gününde miyeloid engraftmanı, +28. gününde trombosit engraftmanı gerçekleşti. Graft versus host hastalığı (GVHH) profilaksisinde siklosporin A'ya ek olarak yenilikçi bir stratejiyle nakil günü ve sonrası dönemde mezenkimal kök hücre (MKH) desteği uygulandı. Nakil sonrası süreçte gelişen veno-oklüzif hastalık tablosu yüksek doz defibrotid ve spironolakton ile, febril nötropeni atakları ise geniş spektrumlu antibiyoterapi ile kontrol altına alındı. Spironolakton tedavisine sekonder düşünülen hiperkalemi atağı ve idiyopatik akut pankreatit atağı proaktif yaklaşımla başarıyla yönetildi. Nakilden sonra ikinci haftada gelişen ishal atakları ile gastrointestinal GVHD düşünülerek 2 mg/kg/g metilprednisolon tedavisi verildi. Semptomları gerileyen hastanın steroid tedavisi üçüncü haftada azaltım şemasına geçildi. Tam engraftman ve %100 tam donör kimerizmi elde edilen hasta, nakil sonrası 3.ayda ve transfüzyon bağımsızlığıyla takip edilmektedir.

**Tartışma:** PKE'de HKHN deneyimi dünya genelinde oldukça sınırlıdır ve literatürdeki vaka sayısı yirminin altındadır. Van Straaten ve arkadaşlarının 2018 yılındaki çok merkezli serisinde, özellikle 10 yaş altı çocuklarda sağ kalımın daha yüksek olduğu vurgulansa da, standart bir hazırlama rejimi henüz oturmamıştır. Bizim olgumuz, literatürdeki nadir "null mutasyon" örneklerinden biri olması ve ağır parankimal demir yüküne rağmen sağlanan başarıyla dikkat çekmektedir. Treosulfan bazlı myeloablatif rejim; klasik busulfan bazlı protokollere kıyasla özellikle organ toksisitesi riskinin yüksek olduğu demir yüklü hastalarda üstün bir güvenlik profili sunmuştur. Ayrıca MKH desteğinin immün modülatör etkisi, karmaşık komplikasyonların yönetiminde koruyucu bir bariyer işlevi görmüştür.

**Sonuç:** Bu vaka, Türkiye'den bildirilen ilk PKE-HKHN olgusudur. Null mutasyon varlığında mitapivat gibi yeni nesil ilaçların kısıtlılığına karşın naklin kesin çözüm sunduğu kanıtlanmıştır. Treosulfan-fludarabintiyotepa kombinasyonu, özellikle ağır demir yükü bulunan pediatrik olgularda, düşük toksisite ve güçlü miyeloblastyon dengesini sağlayan ideal bir hazırlama rejimi seçeneği olarak değerlendirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Pirüvat kinaz eksikliği, kök hücre, treosulfan

#### Kaynaklar

1. Van Straaten S, et al. Worldwide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency. *Haematologica*. 2018.
2. Al-Samkari H, et al. Diagnosis and management of pyruvate kinase deficiency: international expert guidelines. *Lancet Haematol*. 2024.
3. Sykora KW, et al. Treosulfan vs busulfan conditioning for allogeneic BMT in children with nonmalignant disease. *Bone Marrow Transplant*. 2024.
4. Karaca M, et al. Pyruvate kinase deficiency in 29 Turkish patients with two novel intronic variants. *Br J Haematol*. 2024.
5. Fisher SA, et al. Mesenchymal stromal cells as treatment or prophylaxis for acute or chronic GVHD: systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther*. 2019.

#### Erken Komplikasyonlar / Geç Etkiler ve Yaşam Kalitesi

P-44

Referans Numarası: 172

### HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN BK VİRÜS İLİŞKİLİ HEMORAJİK SİSTİT: OLGU SUNUMU

Esmâ Solaz<sup>1</sup>, Sevgül Çil Kazan<sup>1</sup>, Orhan Kemal Yücel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erkeşin Kemik İliği Nakli Ünitesi, Antalya

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya

**Giriş:** BK Virüs (BKV), özellikle allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası immünsüpresif hastalarda reaktivasyon göstererek hemorajik sistit tablosuna yol açabilen önemli patojendir. Morbiditeyi ve mortaliteyi artırması nedeniyle erken tanı, uygun tedavi ve etkin hemşirelik bakımı büyük önem taşır. Bu olgu sunumunda, haploidentik kök hücre nakli sonrası gelişen BKV ilişkili hemorajik sistit tablosu ve uygulanan tedavi ile hemşirelik yaklaşımları sunulmaktadır.

**Olgu:** On dokuz yaşında erkek hasta, Eylül 2024'te halsizlik, yorgunluk ve kemik ağrısı şikayetleri ile başvurduğu merkezde B hücreli akut lenfoblastik lösemi (B-ALL) tanısı almış ve 7 kür HYPERCVAD kemoterapi protokolü uygulanmıştır. Allojenik HKHN amacıyla merkezimize yönlendirilen

hastaya uygun tam uyumlu donör bulunamaması nedeniyle haploidentik (5/10 HLA uyumlu) kardeş donöründen HKHN planlandı. Hazırlama rejimi olarak fludarabin ve busulfan myeloablatif dozda, GVHD profilaksisi amacıyla post-transplant siklofosamid, siklosporin ve mikofenolat mofetil uygulandı. Nakil sonrası +19. günde nötrofil, +24. günde trombosit engraftmanı gerçekleşmiş ve hasta +27. günde taburcu edildi. Taburculuktan dört gün sonra (+31. gün) idrar yaparken yanma ve ağrı, idrarda kan, alt karın bölgesinde ağrı ve 38 C'yi aşan ateş şikayetleri ile hastaneye yatırıldı. Laboratuvar incelemelerinde tam idrar tetkikinde 1207 eritrosit ve 58 lökosit saptandı. İdrar ve kan kültürlerinde üreme izlenmedi. Nakil sonrası 1. ay kemik iliği kontrolünde tam remisyonda idi. BKV kan değeri 21 kopya, BKV idrar değeri ise  $1.53 \times 10^{12}$  kopya olarak saptandı. Hastaya klinik bulgular ve laboratuvar sonuçları birlikte değerlendirilerek BK virüs ilişkili hemorajik sistit tanısı konuldu. Tedavi sürecinde klinik GVHD bulgusu da olmayan hastanın mümkün olduğunca siklosporin dozu azaltılmaya çalışıldı. Destek tedavisi kapsamında intravenöz hidrasyon uygulandı, levofloksasin 500 mg/gün başlandı ve üç lümenli Foley kateteri ile yaklaşık 3000 ml/gün mesane irrigasyonu yapıldı. Mevcut tedavi ile semptomları gerilemeyen hastaya tedavi amacıyla haftada bir kez 5 mg/kg intravezikal sidofovir tedavisi verildi ve toplamda 3 kez uygulandı. Eş zamanlı saptanan CMV viremi nedeniyle antiviral tedavi valgansiklovir (900 mg/gün) olarak düzenlendi. Ağrı kontrolü için de parasetamol ve tramadol kullanıldı. Intravezikal sidofovir'in 2. kez uygulanması sonrası şikayetleri belirgin geriledi.

Hemşirelik bakımı açısından; hastanın idrar rengi, miktarı ve pıhtı varlığı düzenli olarak değerlendirildi ve hematüri açısından yakın takip yapıldı. Günlük idrar tetkikleri ile laboratuvar bulguları izlendi. Mesane irrigasyonu uygulanan hastada üç lümenli kateter bakımı aseptik koşullarda gerçekleştirildi ve idrar akışı düzenli olarak kontrol edildi. Ağrı düzeyi değerlendirilerek planlanan analjezik tedaviler uygulandı. Ayrıca enfeksiyon kontrolü ve kateter bakımı konusunda hasta ve ailesine eğitim verildi.

**Tartışma:** BKV, immünsüpresif hastalarda reaktivasyon gösterebilen latent bir polyomavirüstür. HKHN sonrası hemorajik sistit insidansı %5–25 arasında bildirilmektedir. Haploidentik nakiller, yoğun immünsüpresyon ve yüksek doz siklofosamid kullanımı önemli risk faktörleri arasındadır. Tedavi genellikle immünsüpresyonun azaltılması, yoğun hidrasyon ve mesane irrigasyonu gibi destek yaklaşımlarını içermektedir. Antiviral olarak sidofovir tedavisinin hem intravenöz hem de intravezikal etkinliği bilinmektedir. Biz olgumuzda özellikle nefrotoksitesite riski nedeniyle intravenöz yerine intravezikal sidofovir tercih ettik.

**Sonuç:** BK virüs ilişkili hemorajik sistit, HKHN sonrası gelişebilen önemli bir komplikasyondur. Erken tanı, immünsüpresyonun düzenlenmesi, antiviral tedavi, uygun destek tedavileri ve etkin hemşirelik bakımı ile hastaların klinik sonuçlarının iyileşebildiği bilinmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hemorajik Sistit, BK Virüs

#### Hemoglobinopati ve Doğuştan Metabolizma Bozuklukları

P-50

Referans Numarası: 184

### DESTEK TEDAVİSİNİN ÖTESİNDE: FUKOSİDOZİSLİ ÇOCUKLARDA ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ

Şefika Akyol<sup>1</sup>, Seda Öztürkmen<sup>1</sup>, Hayriye Daloğlu<sup>2</sup>, Burcu Akıncı<sup>2</sup>, Koray Yalçın<sup>2</sup>, Suleiman Zhumatayev<sup>2</sup>, Vedat Uygun<sup>1</sup>, Gülsün Karasu<sup>1</sup>, Akif Yeşilipek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicalpark Antalya Hastanesi

<sup>2</sup>Medicalpark Göztepe Hastanesi

**Amaç:** Fukosidozis, α-L-fukosidaz enzim eksikliği sonucu gelişen, glikolipid, glikoprotein ve oligosakkaritlerin çoklu organlarda ilerleyici birikimi ile karakterize nadir bir otozomal resesif lizozomal depo hastalığıdır. Hastalık geniş bir klinik spektrum ile seyretmekte olup nörolojik gelişimsel gerilik, tekrarlayan enfeksiyonlar, disostozis multipleks, anjiyokeratomlar ve ilerleyici nörodejenerasyon ile ilişkilidir; bu durum önemli morbidite ve erken mortaliteye yol açmaktadır. Günümüzde tedavi büyük ölçüde destekleyici olup hastalığın seyrini değiştiren kesin bir seçenek bulunmamaktadır. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (allo-HKHN), lizozomal depo hastalıklarının bir kısmında donör kaynaklı enzimin dokulara geçerek eksik enzimi telafi etmesi (cross-correction) sayesinde potansiyel bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Ancak fukosidozisin son derece nadir görülmesi nedeniyle, özellikle pediatrik hastalarda nakil sonuçlarına ilişkin veriler sınırlı sayıda olgu serisi ile kısıtlıdır ve uzun dönem nörolojik sonuçlar yeterince tanımlanmamıştır. Bu nedenle gerçek yaşam verilerini içeren

pediatrik nakil deneyimlerinin bildirilmesi, bu son derece nadir hastalıkta naklin rolünü ve uygulanabilirliğini daha iyi ortaya koymak açısından önem taşımaktadır.

**Yöntem:** Merkezimizde allo-HKHN uygulanan fukosidozis tanıli pediatrik hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tanı; klinik bulgular, azalmış  $\alpha$ -L-fukosidaz enzim aktivitesi ve/veya doğrulayıcı moleküler genetik testler ile konuldu. Demografik özellikler, hastalık fenotipi, nakil öncesi nörolojik ve sistemik tutulum, nakil özellikleri, engraftman durumu, graft-versus-host hastalığı (GVHH) ve nakil sonrası klinik sonuçlar değerlendirildi.

**Bulgular:** Toplam üç pediatrik hastaya ortanca 73 ayda (10–110 ay) allo-HKHN uygulandı. Tüm olgularda kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanıldı. Nakillerden ikisi 10/10 ve 9/10 uyumlu akraba dışı donörden, biri ise tam HLA uyumlu maternal donörden gerçekleştirildi. Tüm hastalarda busulfan bazlı hazırlık rejimleri fludarabin, ATG ve tiotepa ile kombine halde uygulandı. Bir hastada donör kimerizminin azalması ve artan enzim düzeylerinin greft reddini düşündürmesi üzerine ikinci bir allo-HKHN gereksinimi doğdu. Önceden var olan hepatik tutulum nedeniyle bu hastaya defibrotid tedavisi uygulandı. Tüm hastalarda tam donör kimerizmi ve kalıcı engraftman sağlandı. Hiçbir hastada akut veya kronik GVHH gözlenmedi. Nakil sırasında ileri nörolojik tutulumu bulunan bir hastada nakil sonrası klinik olarak anlamlı nörolojik iyileşme izlendi; distonik belirgin azalma ve sosyal etkileşimde artış gelişti ve sonrasında nörolojik stabilizasyon sağlandı. Diğer iki hastadan en küçükünde, 10 aylıkken nakil uygulanmış olup başlangıçta bağımsız oturamama ile seyreden hafif gelişimsel gecikme mevcuttu. Üçüncü hastada ise nakil öncesi ambulasyon kaybı, epileptik nöbet öyküsü ve işitme kaybı bulunmaktaydı. Hastaların nakil sonrası klinik bulguları Tablo 1’de mevcuttur. Tüm hastalar ortanca 75 aylık (50–81 ay) izlem süresinde hastaliksız ve stabil greft fonksiyonu ile izlenmektedir.

**Sonuç:** Allojenik hematopoietik kök hücre nakli, pediatrik fukosidoziste kalıcı engraftman ve uzun dönem hastaliksız sağkalım sağlayabilen uygulanabilir ve güvenli bir hastalık modifiye edici tedavi seçeneğidir. İleri evre hastalarda dahi nörolojik stabilizasyon veya iyileşme mümkün olabilir. Bu bulgular, nadir görülen bu hastalıkta sonuçların optimize edilmesi için erken yönlendirme ve zamanında nakilin önemini desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Metabolik hastalık, Lizozomal hastalıklar, Hematopoetik kök hücre nakli

**Kaynaklar**

- Stepien KM, Ciara E, Jezela-Stanek A. Fucosidosis-Clinical Manifestation, Long-Term Outcomes, and Genetic Profile-Review and Case Series. Genes (Basel). 2020;11(11):1383. Published 2020 Nov 22. doi:10.3390/genes11111383
- Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. Springer Semin Immunopathol. 2004;26(1-2):119-132. doi:10.1007/s00281-004-0166-2
- Krivit W, Peters C, Shapiro EG. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type III. Curr Opin Neurol. 1999;12(2):167-176. doi:10.1097/00019052-199904000-00007

**Tablo 1.** Olguların Özeti

Olgu	Cinsiyet	Nakil yaşı (Ay)	Donör	İzlem süresi (Ay)	Son kimerizm (%)	Son enzim düzeyi (nmol/saat/mg protein) (76,7 ± 29,4)
FO	E	110	MRD	75	64	67,9
YEO	E	10	1. MUD / 2. 9/10 UD	81	100	92
YD	E	74	MRD	50	99	53,4

- A**  
 Abacı, Samet 96  
 Acar, Celal 63  
 Acar, Erdinç 86  
 Açık, Didar Yanardağ 62  
 Ahadzade, Ali 51  
 Ahadzade, Ali 63,76,96, 105,106  
 Akay, Eray 65  
 Akıncı, Burcu 78,108  
 Akı, Şahika Zeynep 75  
 Aksoy, Elif 83,93  
 Akyay, Arzu 56  
 Akyol, Gülşah 75  
 Akyol, Şefika 78,108  
 Albayrak, Hayrunnisa 100  
 Altındal, Şermin 85  
 Andıç, Neslihan 54  
 Antmen, Ali Bülent 72  
 Apak, Fatma Burcu Belen 87  
 Apak, F. Burcu Belen 8  
 Aras, Beyhan Durak 5  
 Arat, Mutlu 64  
 Arga, Mustafa 81  
 Aripova, Nazokat Bahodirovna 82  
 Aripova, Nazokat Baxadirovna 89  
 Ar, Muhlis Cem 51,52, 60,63,73,76,96, 97,99,105,106  
 Arslan, Cemre Gönenç 54  
 Arslan, Fatma 103  
 Asan, Furkan 99  
 Aslan, Eda 104  
 Asma, Süheyl 54  
 Atagündüz, Işık 62  
 Atalay, Figen 83  
 Ata, Naim 78  
 Ataş, Tuncay 105  
 Ataş, Ünal 75  
 Ateşoğlu, Elif Birtaş 83  
 Avcı, Duygu Nurdan 54  
 Avcıl, Aykut 106  
 Avcu, Ferit 102  
 Aydemir, Sezin 81  
 Aydın, Gökhan Sami 83  
 Aydın, Halil İbrahim 87  
 Aydın, Muruvvet Seda 49  
 Aygün, Bilal 62  
 Aytan, Pelin 56,91  
 Ayyıldız, Orhan 85,92
- B**  
 Babakhanova, Nargiza Nusratullayevna 89  
 Bahçe, Muhterem 70  
 Bakanay, Şule Mine 78  
 Başaran, Ahsen 107  
 Baştürk, Bilkay 87  
 Bayazıt, Zehra 68  
 Beköz, Hüseyin Saffet 64
- Bektaş, Melis 68,74  
 Berber, İlhami 106  
 Bilek, Merve Çağla 75  
 Bilgin, Ebru Sinem 98  
 Bilgir, Oktay 50,71,75  
 Bilir, Özlem Arman 65, 86  
 Birinci, Şuayip 78  
 Boğa, Can 54  
 Bozkaya, İkbâl Ok 86  
 Bozkına, Zehra Akşit 67, 88  
 Bozkurt, Ceyhun 11  
 Bozkurt, Hayrunnisa Bekis 101  
 Bulan, Batuhan 51,52  
 Büyükaşık, Yahya 94,95  
 Büyükkürkçü, Başak 92
- C**  
 Cam, Hande Berk 18  
 Candan, Özlem 92  
 Can, Ferda 78  
 Canpolat, Mehmet 57  
 Cansever, Murat 58  
 Ceran, Alparslan Ahmet 60,94  
 Ceran, Funda 49,84  
 Ceylan, Cengiz 50,71  
 Con, Semih 100
- Ç**  
 Çağrgan, Seçkin 63  
 Çakmaklı, Hasan Fatih 69  
 Çalış, Uğur 68  
 Çamtosun, Emine 56  
 Çanakçı, Cem 69  
 Çatma, Yunus 93  
 Çeçen, Recep 73  
 Çelik, Serhat 68,74  
 Çelikzencir, H. 67  
 Çınar, Olgu Erkin 64  
 Çınar, Yasemin 83  
 Çiftçi, Duygu 104
- D**  
 Dağdaş, Simten 49,84  
 Dağhoğlu, Berkan 104  
 Daloğlu, Hayriye 78,108  
 Demircan, Vehbi 85,92  
 Demirci, Esra 55  
 Demir, Derya 88  
 Demir, Sabri 86  
 Demirsoy, Esra Terzi 16, 75,100  
 Demirtaş, Derya 62  
 Dikyar, Asena 2,75  
 Dinç, G. 67  
 Doğan, Ali 75  
 Doğan, İpek 104  
 Doğan, Muhammet Ensar 58  
 Dokumacı, Mehmet 50, 71  
 Dörterler, Koray 58
- Duran, Cansu 81  
 Durmaz, Alime 104  
 Durusoy, Sertaç 75  
 Dündar, İsmail 56
- E**  
 Eker, İbrahim 107  
 Elgün, Ezel 62,65,71,91  
 Elli, Murat 93,101  
 Elverdi, Tuğrul 51,52,60, 63,73,76,96,97, 99,105,106  
 Erçalışkan, Abdülkadir 60  
 Erdi, Züleyha Can 71  
 Erdoğan, Burcu Özge 68  
 Erener, Mustafa Kağan 96  
 Eren, İsmet 104  
 Eren, Rafet 75  
 Erkenekli, Aycan 91  
 Erkoç, Ali Yiğit 64  
 Erkurt, Mehmet 106  
 Ermiş, Gül Yavuz 78  
 Eroğlu, Derya Üstün 71  
 Eroğlu, Nilgün 32  
 Ersal, Tuba 65  
 Ersoy, Gizem Zengin 93, 101  
 Ertem, Mehmet 69  
 Ertuğrul, Ayşegül İlbaş 57  
 Eşkazan, Ahmet Emre 51,52,60,63,73, 76,96,97,105,106  
 Evim, Melike Sezgin 103  
 Ezer, Üstün 70
- G**  
 Gedük, Ayfer 100  
 Gök, Veysel 57,58  
 Göl, Deniz Koçak 55,57, 58  
 Gören, Deniz 64  
 Guliyeva, Narmin 99  
 Güçlü, Özge Aydın 65  
 Gülbaş, Zafer 75  
 Gül, Duygu 75  
 Güler, Elif 59  
 Gümüş, Hakan 57  
 Gündüz, Eren 54  
 Gündüz, Yasemin 102  
 Güner, Şebnem İzmir 75  
 Güneş, Adalet Meral 103  
 Güneş, Ajda 67,75,82, 88  
 Güngör, Hatice Eke 58  
 Güren, Ceren Uzunoğlu 62  
 Gürsel, Orhan 88  
 Gürsoy, Vildan 65,91
- H**  
 Hacihanıfioğlu, Abdullah 100  
 Hanedar, Esra 68  
 Hasançebi, Gül 75  
 Hasançebi, Gül Cebecioğlu 68  
 Hasanzade, Ulviyya 93  
 Hindilerden, Fehmi 83, 93  
 Hindilerden, İpek Yönel 75,93  
 Hunutlu, Fazıl Çağrı 65, 71
- I**  
 Işık, Pamir 87
- İ**  
 İbiş, Deniz Özmen 51,52, 60,63,73,76,96, 105  
 İdrisoğlu, Cem 83  
 İleri, Talia 69  
 İnce, Elif 69  
 İşikan, Hilal Ebru 68  
 İşleyen, Emel 49,84
- K**  
 Kanbur, Mehtap Olcar 65  
 Kanbur, Şerife Mehtap 86  
 Karaca, Emin 88  
 Karadağ, Fatma Keklik 67,82  
 Karaka, Nazende 60,76  
 Karakurt, Leman Tuba 81  
 Karakuş, Abdullah 85,92  
 Karakuş, Fatma Esen 89  
 Karakuş, Volkan 75  
 Karakükçü, Musa 55, 57,58  
 Karakükçü, Musa 68  
 Karaman, Zehra Filiz 57  
 Kara, Osman 75  
 Karasu, Gülsün 78,108  
 Kars, Taha Ulutan 75  
 Kartı, Sami 92  
 Kar, Yeter Düzenli 103  
 Kasap, Nurhan 81  
 Kasar, Mutlu 54  
 Katayıfci, Gaye 49  
 Katı, Mebrure Burçak Yüzbaşıoğlu 60  
 Katmer, Numan Alperen 103  
 Kaya, Eda 56  
 Kaya, Emin 106  
 Kayar, Aliye 104  
 Kaya, Süreyya Yiğit 64  
 Kaymak, Meriç 70,88  
 Kaynar, Leyla Gül 64  
 Kazan, Sevgül Çil 105, 108

Keklik, Muzaffer 29,64  
 Kelkitli, Engin 13  
 Keskin, Dilek 97  
 Keskin, Şuayib 57  
 Kılıcı, Ceren 87  
 Kılıç, Suar Çakı 40,93,  
 101  
 Kılınç, Medine İlksen 104  
 Kılınç, Meryem 104  
 Kıyıkım, Ayça 101  
 Kızılkaya, Alperen 84  
 Kis, Cem 54  
 Koca, Dilşad 93,101  
 Koç, Begüm Şirin 93,101  
 Korkmaz, Gülten 49  
 Kozan, Esin Oğuz 56,91  
 Köksal, Turhan 98  
 Köse, Edanur 83  
 Kuku, İrfan 106  
 Küpesiz, Funda Tayfun  
 59  
 Küpesiz, Osman Alphan  
 59  
 Kürekçi, Ahmet Emin 70,  
 88

## M

Macit, Bengü 56  
 Maral, Senem 64  
 Matkarimova, Dilfuza  
 Saburovna 82,89  
 Mehtap, Özgür 100  
 Mengüç, Meral Uluköylü  
 83  
 Merter, Mustafa 75  
 Mete, Uğur Cem 103

## O

Olgun, Aybüke 71  
 Oral, Murat 101,104  
 Osmanov, Cemile  
 Selimoğlu 78  
 Ozdogu, Hakan 54

## Ö

Öncül, Yurday 56  
 Öner, Sümeyya Mutlay  
 104  
 Özbalak, Mustafa Murat  
 75,93  
 Özbek, Namık Yaşar 65,  
 86  
 Özcan, Alper 55,57,58  
 Özçelik, Nurcan 64  
 Özdamar, Emre 68  
 Özdemir, Zehra Narlı 50,  
 71,75  
 Özet, Gülsüm 49  
 Özet, Gülsüm Özet 84  
 Özgümüş, Toluy 75  
 Özkalemkaş, Fahir 62,  
 65,71,75,91  
 Özkan, Gülkan 64  
 Özkaya, Mehmet 68  
 Özkocaman, Vildan 62,  
 65,71,91

Özkurt, Zübeyde Nur 60,  
 75,94  
 Özlü, Derya Kılınç 94  
 Öztekin, İlhan 83  
 Öztürk, Fahir 78  
 Öztürkmen, Seda 78,108  
 Özünal, Işıl Erdoğan 102

## P

Pamukcuoglu, Merve 49  
 Pamuk, İlknur 22,24,54  
 Patroğlu, Türkan 58,70,  
 88  
 Pepeler, Mehmet Sezgin  
 49,78,84  
 Per, Hüseyin 57  
 Pınar, İbrahim Ethem 65  
 Pirinççi, Esra 85

## R

Rizaeva, Feruza Feruza  
 82  
 Rustamova, Nigora  
 Sobirjonovna 82

## S

Sağlam, Buğra 75  
 Salihoğlu, Ayşe 51,52,  
 60,63,73,76,96,  
 105,106  
 Sarıaslan, Merve Tellioglu  
 57  
 Sarıaslan, Merve Tellioglu  
 Tellioglu 58  
 Sarıcı, Ahmet 106  
 Sarı, İrem Eser 60,94  
 Sarı, Tuğba Usta 93  
 Saydam, Güray 67,88  
 Selimova, Cemile 49  
 Seval, Güldane Cengiz 74  
 Sevindik, Ömür Gökmen  
 75  
 Sezgin, Gökhan 71  
 Sezgin, M. Refik 27  
 Sivrice, Ayşe Çiğdem 59  
 Solaz, Esmâ 105,108  
 Soyer, Nur 67,82,88  
 Soyuer, Işın 88  
 Sönmez, Gülçin Miyase 68  
 Sönmez, Mehmet 98  
 Sönmez, Nilgün 88  
 Suyanı, Elif 62  
 Sünter, Hamza 85

## Ş

Şahin, Fahri 67,88  
 Şahin, Osman 54  
 Şahin, Şifa 107  
 Şanlı, Neslihan Mandacı  
 89  
 Şaşmaz, Hatice İlgen 72  
 Şenol, Alihan 97  
 Şeyhanlı, Ahmet 60,94  
 Şimşek, Almina 104  
 Şirvan, Fırat 95  
 Şirvan, Naciye 94,95

## T

Tahan, Fulya 68  
 Tarkun, Pınar 100  
 Taşdelen, Serpil 88  
 Tavut, Duran 57  
 Teke, Hava Üsküdar 54  
 Tekin, Tuba Özkan 60,  
 105  
 Tepebaşı, Songül 24,37  
 Tiftik, Eyüp Naci 56  
 Tiryaki, Tarık Onur 42,  
 75  
 Topçuoğlu, Pervin 74  
 Toprak, Selami Koçak 74  
 Toptaş, Tayfur 62  
 Töbü, Mahmut 67  
 Tuğlular, Ayşe Tülin 62  
 Tuncel, Defne Ay 101,  
 104

## U

Unal, Ali 67  
 Uygun, Dilara Fatma  
 Kocacık 59,105  
 Uygun, Vedat 78,108  
 Uzay, Ant 92  
 Uz, Haldun 70

## Ü

Ünaldı, Erol 55  
 Ünal, Ekrem 58  
 Ünsal, Şerife Emre 75

## V

Vatansever, Hadis 106  
 Vural, Filiz 67,82

## X

Xusanova, Diyora  
 Ziyodullayevna 89

## Y

Yağcı, Abdullah Münici  
 60,94  
 Yağcı, Ganiye Begül 101,  
 104  
 Yalçın, Koray 108  
 Yantır, Emel 54  
 Yardımcı, Nilgül 102  
 Yaşar, Merve Nur Akyol  
 91  
 Yavaşoğlu, Filiz 54  
 Yavuz, Ebru Kavak 92  
 Yazar, Kübra 85,92  
 Yeğen, Zafer Serenli 75  
 Yeğin, Zeynep Arzu 44,  
 60,75,94  
 Yel, Sibel 57  
 Yeral, Mahmut 54  
 Yerimbetova, Indira  
 Oralbayevna 82  
 Yeşilipek, Akif 78,108  
 Yıldırım, Mihriban 64  
 Yıldırım, Murat 75  
 Yıldız, Tuğçe Şevval 60,94

Yılmaz, Asu Fergün 62  
 Yılmaz, Ebru 55,57,58,  
 68  
 Yılmaz, Elif Pelin 52  
 Yılmaz, Mehmet 75  
 Yılmaz, Seda 75  
 Yılmaz, Umut 51,52,60,  
 63,73,76,96,105  
 Yılmaz, Zeynep Yamancan  
 56  
 Yokuş, Osman 85  
 Yorulmaz, Ahu 84  
 Yozgat, Ayça Koca 86  
 Yön, Merve Ecem  
 Erdoğan 49  
 Yönyül, Nurgül 72  
 Yurttaş, Nurgül Özgür 35  
 Yücel, Elçin Erdoğan 71,  
 75  
 Yücel, Emine Melis 75  
 Yücel, Orhan Kemal 75,  
 105,108  
 Yüce, Nida 104  
 Yüksel, Meltem Kurt 68,  
 74,75  
 Yüksel, Merve 68

## Z

Zararsız, Gözde 55  
 Zhumatayev, Suleimen  
 78,108  
 Zubarioğlu, Tanyel 99  
 Zulfaliyeva, Guldana 51  
 Zulfaliyeva, Guldana 52,  
 76,96,97,99,105,  
 106  
 Zulfaliyeva, Güldana 63  
 Zulfiyeva, Guldana 73